

(19)日本国特許庁(JP)

(12) **公表特許公報(A)**

(11)公表番号

特表2025-511705

(P2025-511705A)

(43)公表日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 P	9/00		4 C 2 0 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	有 (全130頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-559131(P2024-559131)	(71)出願人	511071304
(86)(22)出願日	令和5年4月5日(2023.4.5)		リガケム バイオサイエンシズ, インク.
(85)翻訳文提出日	令和6年10月28日(2024.10.28)		L i g a C h e m B i o s c i e n c e s I n c .
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/000193		大韓民国、デジョン、ユソング、グッ
(87)国際公開番号	WO2023/194800		ジェグアハク 10ー口、10
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		10, G u k j e g w a h a k 10ー
(31)優先権主張番号	10-2022-0043049		r o, Y u s e o n g - g u, D a e j
(32)優先日	令和4年4月6日(2022.4.6)		e o n 3 4 0 0 2 R e p u b l i c
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		o f K o r e a
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	110002572
	最終頁に続く		弁理士法人平木国際特許事務所
		(72)発明者	パーク, チャン シク
			大韓民国 3 4 0 0 2 デジョン, ユソ
			ング, グッジェグアハク 10ー口, 10
			最終頁に続く

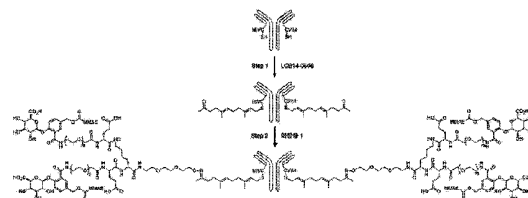
(54)【発明の名称】 ヒト TROP 2 に対する抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート及びその使用

(57) 【要約】

本開示は、ヒトTROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、TACSTD2）を標的とする抗体-薬物コンジュゲート（ADC）、及びその使用、より具体的には、ヒトTROP2に結合する抗体又はその抗原結合断片を含むADC、並びに疾患、より具体的には、がん疾患などの過剰増殖性及び／又は血管新生疾患の治療のための薬物を生成するための及び／又は治療のためのADCの使用に関する。

【選択図】 図1

FIG. 1

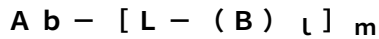


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I によって表される構造を有するコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩であって、

〔一般式 I〕



式中、

A b が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗 T R O P 2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子 2、別名 T A C S T D 2）抗体又はその抗原結合断片であり、

前記重鎖可変領域が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、及び配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 を含み、

前記軽鎖可変領域が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含み、

L が、リンカーであり、

B が、活性薬剤であり、

l 及び m が、各々独立して、1～20 である、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記抗体又はその抗原結合断片が、

配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列、

前記配列番号 2 のアミノ酸配列を含む前記重鎖 C D R 1、前記配列番号 4 のアミノ酸配列を含む前記重鎖 C D R 2、及び前記配列番号 6 のアミノ酸配列を含む前記重鎖 C D R 3 を維持しながら、前記配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列、又は

前記配列番号 2 のアミノ酸配列を含む前記重鎖 C D R 1、前記配列番号 4 のアミノ酸配列を含む前記重鎖 C D R 2、及び前記配列番号 6 のアミノ酸配列を含む前記重鎖 C D R 3 を維持しながら、前記配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3】

前記抗体又はその抗原結合断片が、

配列番号 16 のアミノ酸配列、

前記配列番号 9 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 1、前記配列番号 11 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 2、及び前記配列番号 13 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 3 を維持しながら、前記配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列、又は

前記配列番号 9 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 1、前記配列番号 11 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 2、及び前記配列番号 13 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 3 を維持しながら、前記配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、軽鎖可変領域を含む、請求項 1 又は 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

前記抗体が、ヒト化抗体である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

前記ヒト化抗体が、

(i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレームワーク領域であって、前記可変重鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 2 7 F、T 3 0 S、V 3 7 L、M 4 8 I、G 4 9 A、I 7 0 L、及び R 7 2 V のうちの 1 つ以上を含む、可変重鎖フレームワーク領域と、

(ii) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域であって、前記可変軽鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 4 9 S を含む、可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 7】

前記抗体又はその抗原結合断片が、モノクローナル抗体、ドメイン抗体 (d A b)、単鎖抗体 (s c A b)、F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b ') 2 断片、s c F a b 断片、F v 断片、d s F v 断片、単鎖可変断片 (s c F v)、s c F v - F c 断片、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体抗体、ミニボディ、ダイアボディ、二重特異性抗体、及び多重特異性抗体から選択される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

L が、切断可能である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

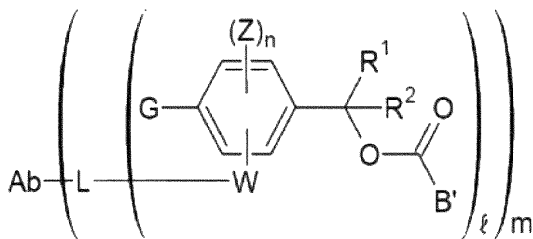
【請求項 9】

前記コンジュゲートが、一般式 I I a によって表される構造、又はその薬学的に許容される塩を有し、

20

【化 1】

[一般式 IIa]



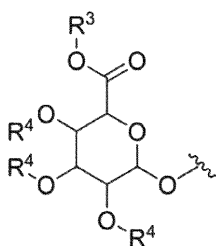
30

式中、

各 B ' が、活性薬剤であり、

各 G が、独立して、グルクロン酸部分又は

【化 2】



40

であり、

R 3 が、水素又はカルボキシル保護基であり、

各 R 4 が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基であり、

R 1 及び R 2 が、各々独立して、水素、C 1 - 8 アルキル、又は C 3 - 8 シクロアルキルであり、

W が、- C (O) -、- C (O) N R ' -、- C (O) O -、- S O 2 N R ' -、- P (

50

O) $R'NR'$ 、 $-SONR'-$ 、又は $-FNCR'-$ であり、前記C、S、又はPが、式IIaのフェニル環に直接結合しており、

R' 及び R'' が、各々独立して、水素、 C_8 アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、モノー若しくはジ- C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-20} ヘテロアリール、又は C_{6-20} アリールであり、

各Zが、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、シアノ、又はニトロであり、
nが、0、1、2、又は3であり、

Lが、

A) C_{1-50} アルキレン若しくは C_{1-50} ヘテロアルキレンを含み、

(i) 1つ以上の不飽和結合

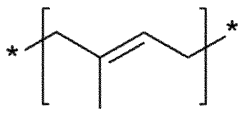
(ii) ヘテロアリーレンを含むか、若しくは

(iii) 少なくとも1つの C_{1-20} アルキルで置換されているか、又は

B) 一般式IIIによって表される構造を有する少なくとも1つのイソプレニル基を含み、

【化3】

[一般式III]



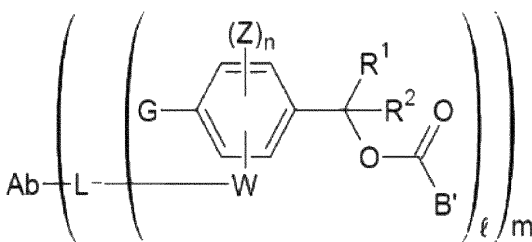
l及びmが、各々独立して、1～20である、請求項1～8のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項10】

一般式IIaによって表される構造を有するコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩であって、

【化4】

[式IIa]



式中、

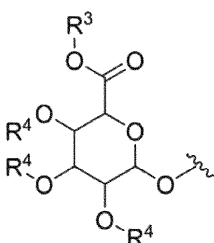
Abが、抗TROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、別名TACSTD2

）抗体又はその抗原結合断片であり、

各B'が、活性薬剤であり、

各Gが、独立して、グルクロン酸部分又は

【化5】



10

20

30

40

50

20

$$\left[\text{---CH}_2\text{---CH}=\text{CH---CH}_2\text{---} \right]^*$$

30

40

50

前記抗体又はその抗原結合断片が、
配列番号 16 のアミノ酸配列、

前記配列番号 9 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 1、前記配列番号 11 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 2、及び前記配列番号 13 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 3 を維持しながら、前記配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列、又は

前記配列番号 9 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 1、前記配列番号 11 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 2、及び前記配列番号 13 のアミノ酸配列を含む前記軽鎖 C D R 3 を維持しながら、前記配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、軽鎖可変領域を含む、請求項 11 又は 12 に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 14】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む、請求項 11 に記載のコンジュゲート。

【請求項 15】

前記抗体が、ヒト化抗体である、請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

前記ヒト化抗体が、

20

(i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレームワーク領域であって、前記可変重鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 27 F、T 30 S、V 37 L、M 48 I、G 49 A、I 70 L、及び R 72 V のうちの 1 つ以上を含む、可変重鎖フレームワーク領域と、

(ii) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域であって、前記可変軽鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 49 S を含む、可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む、請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 17】

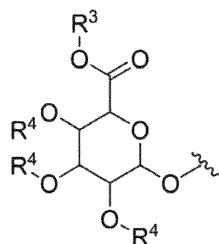
前記抗体又はその抗原結合断片が、モノクローナル抗体、ドメイン抗体 (d A b)、単鎖抗体 (s c A b)、F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b ') 2 断片、s c F a b 断片、F v 断片、d s F v 断片、単鎖可変断片 (s c F v)、s c F v - F c 断片、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体抗体、ミニボディ、ダイアボディ、二重特異性抗体、及び多重特異性抗体から選択される、請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 18】

各 G が、

【化 7】



40

である、請求項 9 ~ 17 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 19】

R¹ 及び R² が、各々水素である、請求項 9 ~ 18 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

50

【請求項 20】

R³ が、水素である、請求項 9～19 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 21】

各 R⁴ が、ヒドロキシル保護基である、請求項 9～20 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 22】

n が、0 である、請求項 9～21 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 23】

各 W が、-C(O)NR' であり、更に、前記 C が、式 I Ia のフェニル環に直接結合しており、NR' が、L に結合している、請求項 9～22 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 24】

各 R⁴ が、独立して、水素である、請求項 9～23 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 25】

R¹ 及び R² が、各々水素であり、

n が、0 であり、

各 W が、-C(O)NR' であり、C が、式 I Ia のフェニル環に直接結合しており、R' が、水素、C₁-8 アルキル、C₃-8 シクロアルキル、C₁-8 アルコキシ、C₁-8 アルキルチオ、モノー若しくはジ-C₁-8 アルキルアミノ、C₃-20 ヘテロアリール、又は C₆-20 アリールであり、式中、NR' が、L に結合している、請求項 9～18 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項 26】

L が、窒素含有 1～50 員ヘテロアルキレンを含む、請求項 9～25 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 27】

L が、親水性アミノ酸を含む、請求項 9～26 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 28】

W が、前記親水性アミノ酸の 2 つ以上の原子を含み、W の窒素が、前記親水性アミノ酸のカルボニルとペプチド結合を形成する、請求項 27 に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 29】

L が、窒素含有 1～50 員ヘテロアルキレンであり、

前記リンカーが、親水性アミノ酸の 2 つ以上の原子を含み、

前記窒素が、前記親水性アミノ酸のカルボニルとペプチド結合を形成する、請求項 9～28 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 30】

L が、チオエーテル結合によって前記抗体に共有結合され、前記チオエーテル結合が、前記抗体のシステインの硫黄原子を含む、請求項 9～29 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 31】

前記抗体が、前記抗体の C 末端にイソプレノイドトランスフェラーゼによって認識可能なアミノ酸モチーフを含み、

前記チオエーテル結合が、前記アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、請求項 30 に記載のコンジュゲート。

【請求項 32】

前記アミノ酸モチーフが、CYYX 配列を有し、更に、式中、

C が、システインであり、

Y が、脂肪族アミノ酸であり、

X が、グルタミン、グルタミン酸、セリン、システイン、メチオニン、アラニン、及び

50

ロイシンから選択され、

前記チオエーテル結合が、前記アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、請求項 3 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 3】

前記アミノ酸モチーフが、C Y Y X 配列を有し、更に、式中、

Y が、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、及びバリンから選択される、請求項 3 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 4】

前記アミノ酸モチーフが、C V I M (配列番号 2 4) 又は C V L L 配列 (配列番号 2 5) を有する、請求項 3 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 5】

前記アミノ酸モチーフに先行する 1 ~ 2 0 個のアミノ酸のうちの少なくとも 1 つが、グリシンである、請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 6】

L が、C 末端に G G G G G G G C V I M (配列番号 2 2) のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 7】

L が、C₁ - 5 0 ヘテロアルキレンを含む、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 8】

L が、オキシムを含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 3 9】

前記オキシムの酸素原子が、W に連結された L の側にあり、前記オキシムの炭素原子が、A b に連結された L の側にある、請求項 3 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 0】

前記オキシムの炭素原子が、W に連結された L の側にあり、前記オキシムの酸素原子が、A b に連結された L の側にある、請求項 3 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 1】

L が、オキシムを含有する C₁ - 5 0 ヘテロアルキレンであり、

前記オキシムの酸素原子が、W に連結された L の側にあり、

前記オキシムの炭素原子が、A b に連結された L の側にあるか、又は

前記オキシムの炭素原子が、W に連結された L の側にあり、かつ

前記オキシムの酸素原子が、A b に連結された L の側にある、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 2】

L が、オキシムを含み、少なくとも 1 つのイソプレニル単位が、前記オキシムを A b に共有結合させる (例えば、少なくとも 1 つのイソプレニル単位が、前記オキシムを A b に直接又は間接的に結合させる)、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 3】

L が、一般式 V I I I 又は一般式 I X によって表される接続単位を更に含み、

[一般式 V I I I]

- (C H₂)_r (V (C H₂)_p)_q -

[化学式 I X]

- (C H₂ C H₂ X)_w -

V が、単結合、- O -、- S -、- N R^{2 1} -、- C (O) N R^{2 2} -、- N R^{2 3} C (O) -、- N R^{2 4} S O₂ -、又は - S O₂ N R^{2 5} - であり、

X が、- O -、C₁ - 8 アルキレン、又は - N R^{2 1} - であり、

R^{2 1} ~ R^{2 5} が、各々独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル C₆ - 2 0 アリール、又は C₁ - 6 アルキル - C₃ - 2 0 ヘテロアリールであり、

10

20

30

40

50

r が、0～10であり、
 p が、0～10であり、
 q が、1～20であり、
 w が、1～20である、請求項1～42のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項44】

q が、1～10である、請求項43に記載のコンジュゲート。

【請求項45】

r が、1又は2である、請求項43又は44に記載のコンジュゲート。

【請求項46】

p が、1又は2である、請求項43～45のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項47】

V が、－O－である、請求項43～46のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項48】

q が、1～10であり、

r 及び p が、各々1又は2であり、

V が、－O－である、請求項43に記載のコンジュゲート。

【請求項49】

X が、－O－である、請求項43～48のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項50】

w が、1～10である、請求項43～48のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項51】

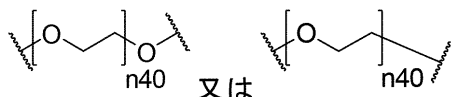
X が、－O－であり、

w が、1～10である、請求項43～48のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項52】

L が、

【化8】



30

を含み、式中、n40が、1～10、好ましくは少なくとも2である、請求項43～51のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項53】

L が、オキシムを含み、少なくとも1つのポリエチレングリコール単位が、前記オキシムを活性薬剤に共有結合させる、請求項43～52のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項54】

L が、アルキンとアジドとの間、又はアルデヒド若しくはケトン基とヒドラジン若しくはヒドロキシルアミンとの間の反応によって形成される結合単位を含む、請求項43～53のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

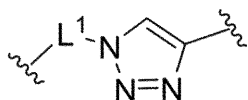
【請求項55】

L が、以下の一般式IVa、IVb、IVc、IVd、又はIVeによって表される結合単位を更に含み、

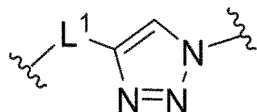
50

【化 9】

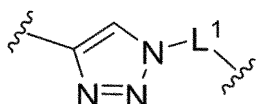
[一般式IVa]



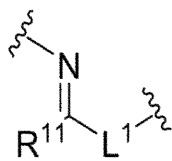
[一般式IVb]



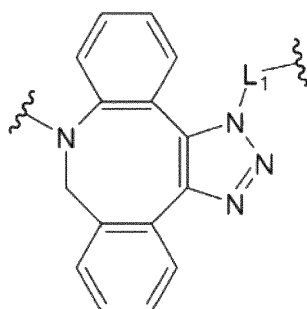
[一般式IVc]



[一般式IVd]



[一般式IVe]



式中、

L₁ 及び L₂ が、各々独立して、単結合又は C₁ - 30 アルキレンであり、R₁₁ が、水素又は C₁ - 10 アルキルである、請求項 43 ~ 54 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 56】

L₁ 及び L₂ が、各々独立して、単結合、C₁ - 11 アルキレン、又は C₁ - 12 アルキレンである、請求項 55 に記載のコンジュゲート。

【請求項 57】

前記イソプレノイドトランスフェラーゼが、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ (F T a s e) 又はゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ (G G T a s e) である、請求項 3 ~ 56 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 58】

L が、分岐しており、かつ

i) 一次リンカーによって前記抗体に共有結合的にカップリングされた分岐単位、

i i) 第 1 の分岐であって、第 1 の活性薬剤が、二次リンカー及び切断基によって前記分岐単位に共有結合的にカップリングされている、第 1 の分岐、並びに

i i i) 第 2 の分岐であって、

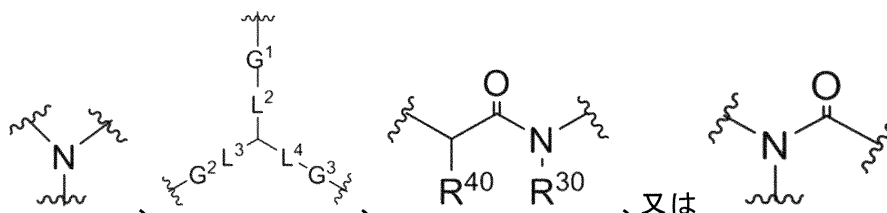
a) 第2の活性薬剤が、二次リンカー及び切断基によって前記分岐単位に共有結合的にカップリングされているか、又は

b) ポリエチレングリコール部分が、前記分岐単位に共有結合的にカップリングされている、第2の分岐を含む、請求項1～57のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項59】

前記分岐単位が、

【化10】



10

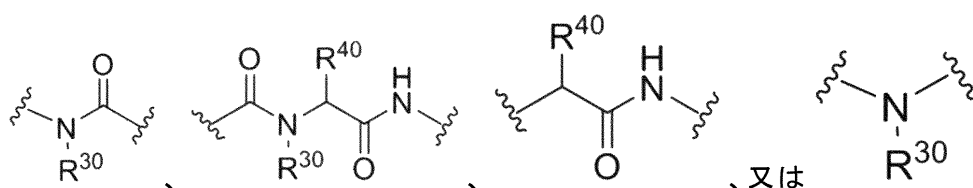
によって表される構造を有し、式中、

L^2 、 L^3 、及び L^4 が、各々独立して、結合又は $-C_nH_{2n}-$ であり、

n が、1～30であり、

G^1 、 G^2 、及び G^3 が、各々独立して、結合、

【化11】



20

を表し、

R^{30} が、水素又は C_{1-30} アルキルであり、

R^{40} が、水素又は L^5-COOR_6 であり、

L^5 が、結合又は $-C_{n'}H_{2n'}-$ であり、

n' が、1～10であり、

R_6 が、水素又は C_{1-30} アルキルである、請求項58に記載のコンジュゲート。

30

【請求項60】

前記切断基が、標的細胞において切断可能であり、1つ以上の活性薬剤を放出することが可能である、請求項58又は59に記載のコンジュゲート。

【請求項61】

少なくとも1つの分岐リンカーが、Abに共有結合的にカップリングされており、

少なくとも2つの活性薬剤が、前記分岐リンカーに共有結合的にカップリングされている、請求項58～60のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項62】

1つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている、請求項61に記載のコンジュゲート。

40

【請求項63】

2つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている、請求項61に記載のコンジュゲート。

【請求項64】

3つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている、請求項61に記載のコンジュゲート。

【請求項65】

4つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている、請求項61に記載のコンジュゲート。

50

【請求項 6 6】

各分岐リンカーが、2つの活性薬剤にカップリングされている、請求項 5 9～6 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6 7】

前記コンジュゲートが、少なくとも2つの異なる活性薬剤を含む、請求項 5 9～6 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6 8】

少なくとも1つの分岐リンカーが、2つの異なる活性薬剤にカップリングされている、請求項 5 9～6 7 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6 9】

前記分岐単位が、窒素原子である、請求項 5 9～6 8 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7 0】

前記分岐単位が、アミドであり、前記一次リンカーが、前記アミドのカルボニルを含む、請求項 5 9～6 8 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7 1】

前記分岐単位が、アミドであり、前記二次リンカーが、前記アミドのカルボニルを含む、請求項 5 9～6 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

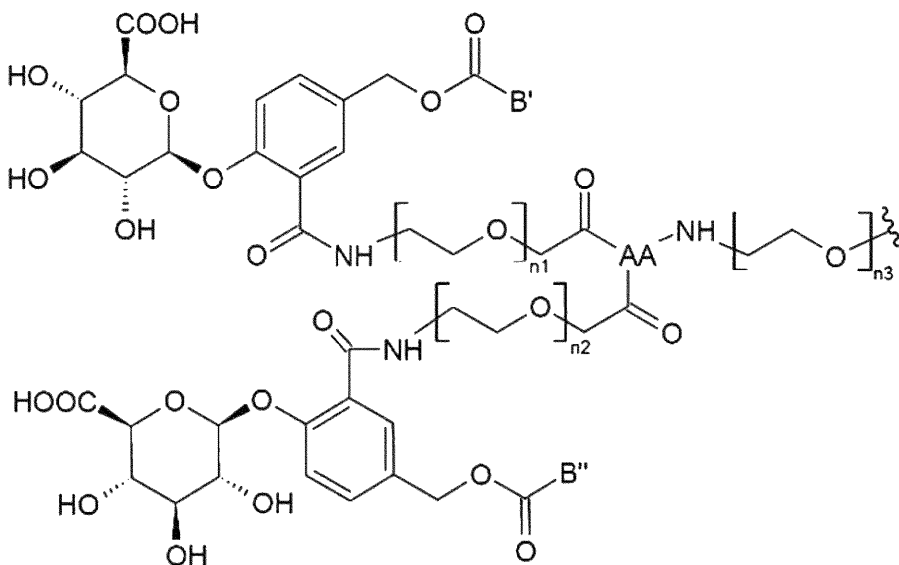
【請求項 7 2】

前記分岐単位が、リジンである、請求項 5 9～7 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7 3】

前記コンジュゲートが、以下によって表される構造：

【化 1 2】



又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

B' 及び B'' が、各々活性薬剤であり、

n1～n3 が、各々独立して、0～30であり、

AA が、アミノ酸基である、請求項 1～7 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7 4】

前記コンジュゲートが、以下によって表される構造：

10

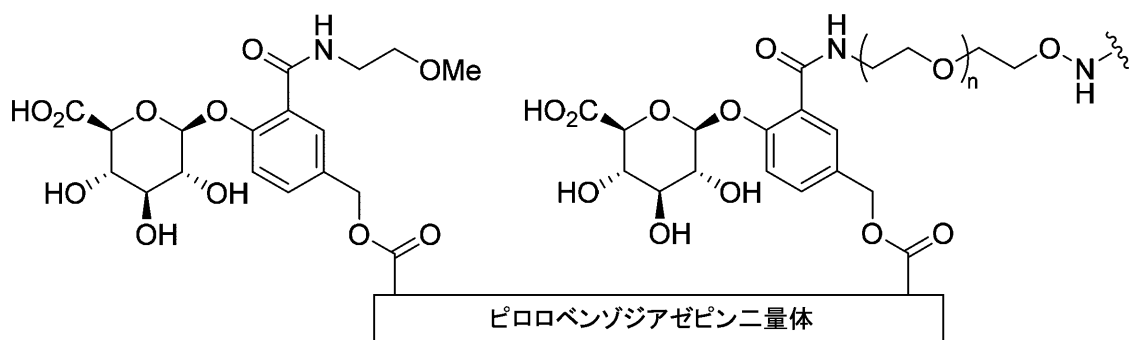
20

30

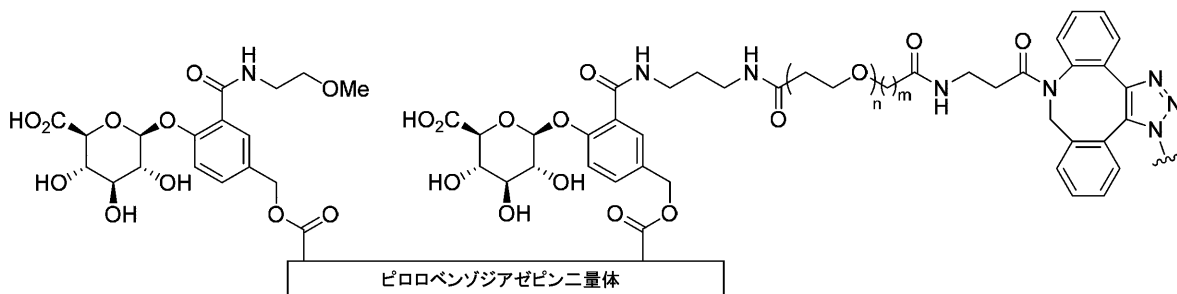
40

50

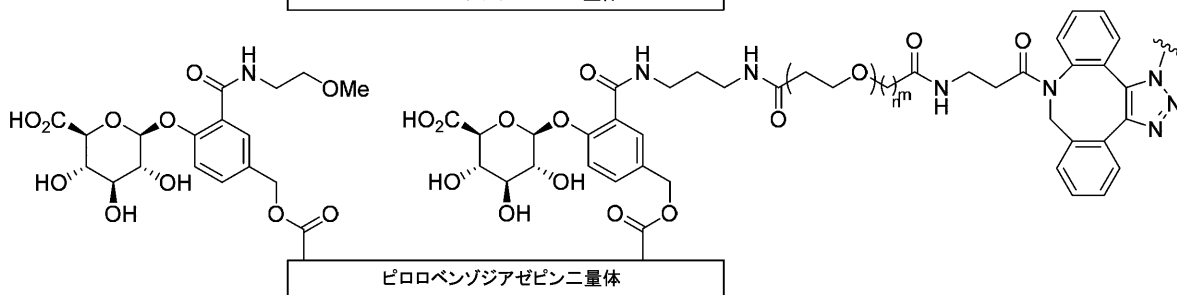
【化 1 3】



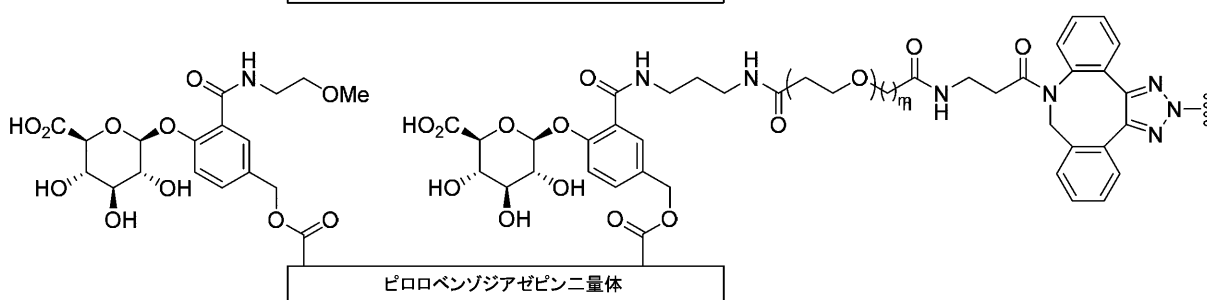
10



20



30

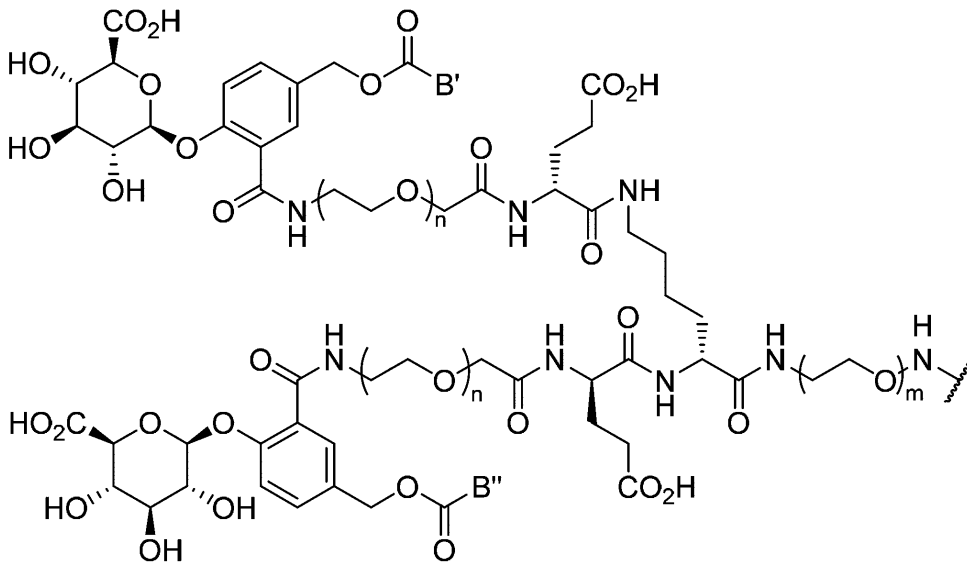


、若しくは

40

50

【化 1 4】



10

又はそれらの薬学的に許容される塩を含み、

式中、B' 及び B'' が、互いに同一であるか若しくは異なる活性薬剤、

ピロロベンゾジアゼピン二量体、例えば、式 I I I の化合物、

20

(m 及び n が、各々独立して、0 ~ 30 を指す)、

又はそれらの薬学的に許容される塩を指す、請求項 1 ~ 73 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 75】

前記活性薬剤が、化学療法剤又は毒素である、請求項 1 ~ 74 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 76】

前記活性薬剤が、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、又はそれらの組み合わせである、請求項 1 ~ 75 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 77】

前記活性薬剤が、

(a) エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スーテント、レトロゾール、メシル酸イマチニブ、PTK787/ZK 222584、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、AG1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、ウレドパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリメチロールメラミン、ブラタシン、ブラタシノン、カンプトテシン、トポテカン、ブリオスタチン、カリストアチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エロイテロビン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンギスタチン、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベムビシン、フェネスステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムヌスチン、カリケアミシン、カリケアミシガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ダイネミシン、ダイネミシンA、クロドロン酸、エスペラミシン、ネオカルジノスタチン発色団、アクラシノミシン、アクチノマイシン、アントリマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルニノマイシン、カルジ

40

50

ノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルブシン、6-
 ジアゾ-5-オキソ- ϵ -ノルロイシン、ドキシソルビシン、モルホリノードキシソルビシン
 、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、リボソームドキシ
 ソルビシン、デオキシドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、マルセロマイシン
 、ミトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシ
 ン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプ
 トミグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシ
 ン、5-フルオロウラシル、デノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメ
 トレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チグアニン、アン
 シタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウ
 リジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、カルステロン、ドロモス
 タノロン、プロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、ア
 ミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォルリン酸、アセグラトン、アルドホスフ
 アミドグリコシド、アミノレプリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル
 、ピサントレン、エダトラキサート、デフォファミン、デメコルシン、ジアジクオン、エル
 ホルニチン、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、
 レンチナン、ロニダイニン、マイタンシン、アンサミトシン、ミトグアゾン、ミトキサント
 ロン、モピダンモル、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、
 ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリサッカライド-k、ラゾ
 キサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジクオ
 ン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2トキシン、ベラクリンA、ロ
 リジンA、アングイジン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミト
 プロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、ガシトシン、アラビノシド、シクロホス
 ファミド、チオテパ、パクリタキセル、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン操
 作ナノ粒子製剤、ドセタキセル、クロラムブシル、ゲミシタビン、6-チオグアニン、メ
 ルカプトプリン、シスプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、白金、エトポシド、
 イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン、テ
 ニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロ
 ン酸、CPT-11、トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチロルニチ
 ン、レチノール酸、カペシタビン、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、若し
 くは酸；

10

20

30

(b) モノカイン、リンホカイン、従来のポリペプチドホルモン、副甲状腺ホルモン、
 チロキシン、レラキシン、プロレラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、
 甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝成長因子 線維芽細胞成長因子、プロラクチ
 ン、胎盤ラクトゲン、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミュー管
 阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒビン、アクチビン、血管内皮成長
 因子、トロンボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インター
 フェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、コロニー刺激因子(CS
 F)、マクロファージ-CSF、顆粒球-マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、イン
 ターロイキン(IL)、IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-
 5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12
 、腫瘍壊死因子、ポリペプチド因子、LIF、キットリガンド、又はそれらの組み合わせ
 ；

40

(c) ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、中心移動毒素、コレラ毒素、ア
 マニチン、 α -アマニチン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン誘導体、
 インドリノベンゾジアゼピン、ピリジノベンゾジアゼピン、テトロドトキシン、ブレベト
 キシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、アウリスタチン、ツブリシン、ゲルダナマイ
 シン、メイタンシノイド、カリケアマイシン、ダウノマイシン、ドキシソルビシン、メト
 トレキサート、ビンデシン、SG2285、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、アウリス
 タチン、クリプトフィシン、カンプトテシン、リゾキシン、リゾキシン誘導体、CC-1

50

065、CC-1065、類似体又は誘導体、デュオカルマイシン、エンジン抗体、エスペラマイシン、エポチロン、トキソイド、又はそれらの組み合わせ；

(d) 親和性リガンドであって、前記親和性リガンドが、基質、阻害剤、活性薬剤、神経伝達物質、放射性同位体、又はそれらの組み合わせである、親和性リガンド；

(e) 放射性標識、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビジン、ジオキシゲニン、ハプテン、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する核酸分子、又はそれらの組み合わせ；

(f) 免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、又はそれらの組み合わせ；

(g) タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、又はトレミフェン；

(h) 4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レトロゾール、又はアナストロゾール；

(i) フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、又はトロキサシタピン；

(j) アロマターゼ阻害剤；

(k) プロテインキナーゼ阻害剤；

(l) 脂質キナーゼ阻害剤；

(m) アンチセンスオリゴヌクレオチド；

(n) リボザイム；

(o) ワクチン；及び

(p) 抗血管新生剤から選択される、請求項1～73のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項78】

前記活性薬剤が、ピロロベンゾジアゼピン二量体であり、

前記ピロロベンゾジアゼピン二量体のN10位が、Xで置換されているか、又はN'10位が、X'で置換されており、X又はX'が、前記ピロロベンゾジアゼピン二量体を前記リンカーに連結し、

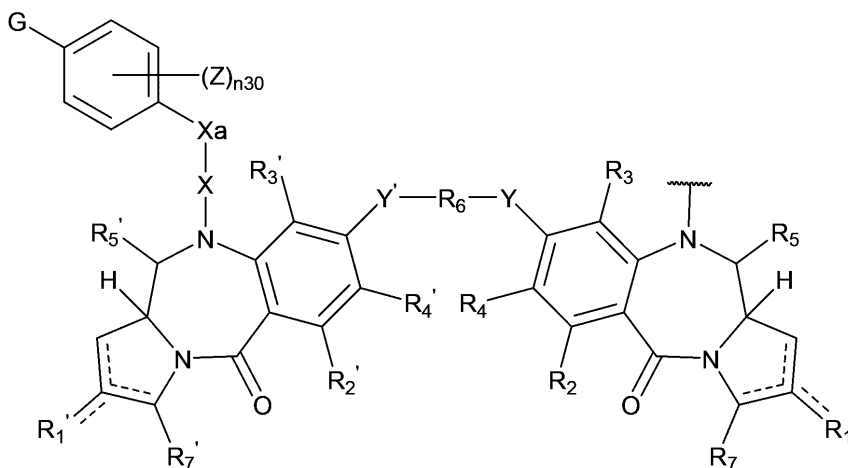
X及びX'が、各々独立して、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^*$ 又は $-\text{C}(\text{O})-^*$ であり、

*が、前記ピロロベンゾジアゼピン二量体と前記リンカーとの間の結合部位を指す、請求項1～77のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項79】

前記ピロロベンゾジアゼピン二量体が、式IIIによって表され、

【化15】



III

式中、

波線が、前記コンジュゲートへの接続点（例えば、B' に接続された式 I Ia のカルボニル）を示し、

点線が、任意選択の二重結合を表し、

R_1 及び R_1' が、各々独立して、H、OH、=O、=CH₂、CN、 R^m 、 OR^m 、=CH- R^m '=C(R^m)₂、O-SO₂- R^m 、CO₂ R^m 、COR^m、ハ口、及びジハ口から選択され、

R^m が、 R^m 、CO₂ R^m 、COR^m、CHO、CO₂H、及びハ口から選択され、

R^m が、置換又は非置換 C₁₋₁₂ アルキル、置換又は非置換 C₂₋₁₂ アルケニル、置換又は非置換 C₂₋₁₂ アルキニル、置換又は非置換 C₅₋₂₀ アリール、置換又は非置換 C₃₋₆ ヘテロアリール、置換又は非置換 C₃₋₆ シクロアルキル、置換又は非置換 3~7 員ヘテロシクリル、置換又は非置換 3~7 員ヘテロシクロアルキル、及び置換又は非置換 5~7 員ヘテロアリールから選択され、前記 C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクリル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、又は 5~7 員ヘテロアリールが、置換されている場合、前記 C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクリル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、又は 5~7 員ヘテロアリールのそれぞれの水素原子が、各々独立して、メトキシ、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクリル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~7 員で置き換えられ得、

R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_2' 、 R_3' 、及び R_5' が、各々独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^m R^m '、NO₂、Me₃Sn、及びハ口から選択され、

R_4 及び R_4' が、各々独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^m R^m '、NO₂、Me₃Sn、ハ口、置換又は非置換 C₁₋₆ アルキル、置換又は非置換 C₁₋₆ アルコキシ、置換又は非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換又は非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換又は非置換 C₃₋₆ シクロアルキル、置換又は非置換 3~7 員ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換 C₅₋₁₂ アリール、置換又は非置換 5~7 員ヘテロアリール、-CN、-NCO、-ORⁿ、-OC(O) R^n 、-OC(O)NRⁿ R^n '、-OS(O) R^n 、-OS(O)₂ R^n 、-SRⁿ、-S(O) R^n 、-S(O)₂ R^n 、-S(O)NRⁿ R^n '、-S(O)₂NRⁿ R^n '、-OS(O)NRⁿ R^n '、-OS(O)₂NRⁿ R^n '、-NRⁿ R^n '、-NRⁿC(O) R^o 、-NRⁿC(O)OR^o、-NRⁿC(O)NR^o R^o '、-NRⁿS(O) R^o 、-NRⁿS(O)₂ R^o 、-NRⁿS(O)NR^o R^o '、-NRⁿS(O)₂NR^o R^o '、-C(O) R^n 、-C(O)ORⁿ、及び -C(O)NRⁿ R^n ' から選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₂ アリール、及び 5~7 員ヘテロアリールの場合、前記 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₂ アリール、及び 5~7 員ヘテロアリールの水素原子が、各々独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₂ アリール、5~7 員ヘテロアリール、-OR^p、-OC(O) R^p 、-OC(O)NR^p R^p '、-OS(O) R^p 、-OS(O)₂ R^p 、-SR^p、-S(O) R^p 、-S(O)₂ R^p 、-S(O)NR^p R^p '、-S(O)₂NR^p R^p '、-OS(O)NR^p R^p '、-OS(O)₂NR^p R^p '、-NR^p R^p '、-NR^pC(O) R^q 、-NR^pC(O)OR^q、-NR^pC(O)NR^qH、-NR^pS(O) R^q 、-NR^pS(O)₂ R^q 、-NR^pS(O)NR^qH、-NR^pS(O)₂NR^qH、-C(O) R^p 、-C(O)OR^p、又は -C(O)NR^p R^p で置き換えられ得、

R^n 、 R^n' 、 R^o 、 R^o ' R^p 、 R^p '、及び R^q が、各々独立して、H、C₁₋₇ アルキ

ル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリールから選択され、

Xが、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-P(O)R'NR-$ 、 $-S(O)NR-$ 、及び $-PO_2NR-$ から選択され、

Xaが、結合、又は置換若しくは非置換 C_{1-6} アルキレンであり、 C_{1-6} アルキレンが、置換されている場合、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルで置換され、

R及びR'が、各々独立して、H、OH、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルコキシ、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキルチオ、置換若しくは非置換 C_{3-20} ヘテロアリール、置換若しくは非置換 C_{5-20} アリール、又はモノー若しくはジ- C_{1-8} アルキルアミノを示し、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{3-20} ヘテロアリール、及び C_{5-20} アリールが、置換されている場合、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{6-12} アリールから選択される置換基で置換され、

Y及びY'が、各々独立して、O、S、及びN(H)から選択され、

R₆が、置換又は非置換の飽和又は不飽和 C_{3-12} 炭化水素鎖であり、前記鎖が、1つ以上のヘテロ原子、NMe、又は置換若しくは非置換芳香環によって中断され得、前記鎖又は芳香環が、前記鎖又は芳香環上の水素原子の任意の1つ以上の位置において、 $-NH$ 、 $-NR^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R$ 、若しくは $-[CH_2CH_2O]_n-R$ で置換され得るか、又は非置換であり、R^m及びRが、各々、上のR^m及びRについて定義される通りであり、nが、1～12であり、

R₇及びR₇'が、各々独立して、H、置換若しくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換若しくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換若しくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換若しくは非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換若しくは非置換3～7員ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換 C_{6-10} アリール、置換若しくは非置換5～7員ヘテロアリール、 $-OR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^r'$ 、 $-OS(O)R^r$ 、 $-OS(O)_2R^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-S(O)NR^rR^r'$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r'$ 、 $-OS(O)NR^rR^r'$ 、 $-OS(O)_2NR^rR^r'$ 、 $-NR^rR^r'$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)OR^s$ 、 $-NR^rC(O)NR^sR^s'$ 、 $-NR^rS(O)R^s$ 、 $-NR^rS(O)_2R^s$ 、 $-NR^rS(O)NR^sR^s'$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^sR^s'$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^s$ 、又は $-C(O)NR^rR^r'$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリールの場合、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリールの水素原子が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-OC(O)NR^tR^t'$ 、 $-OS(O)R^t$ 、 $-OS(O)_2R^t$ 、 $-SR^t$ 、 $-S(O)R^t$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)NR^tR^t'$ 、 $-S(O)_2NR^tR^t'$ 、 $-OS(O)NR^tR^t'$ 、 $-OS(O)_2NR^tR^t'$ 、 $-NR^tR^t'$ 、 $-NR^tC(O)R^u$ 、 $-NR^tC(O)OR^u$ 、 $-NR^tC(O)NR^uR^u'$ 、 $-NR^tS(O)R^u$ 、 $-NR^tS(O)_2R^u$ 、 $-NR^tS(O)NR^uR^u'$ 、 $-NR^tS(O)_2NR^uR^u'$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(O)OR^t$ 、又は $-C(O)NR^tR^t'$ で置き換えられ得、

R^r、R^r'、R^s、R^s'、R^t、R^t'、R^u、及びR^u'が、各々独立して、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリールから選択され、

10

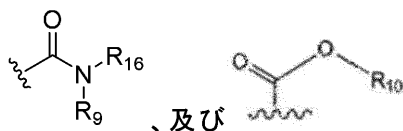
20

30

40

50

G が、グルクロニド基又はガラクトシド基であり、
各 Z が、H、C₁ - 8 アルキル、ハロ、NO₂、CN、
【化 16】



から選択され、

R₉、R₁₀、及び R₁₆ が、各々独立して、H、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 6 アルケニ
ル、C₁ - 6 アルコキシ、アルキルオキシアルキル、及びメチルオキシエチルから選択され、

n 30 が、1 ~ 3 である、請求項 78 に記載のコンジュゲート。

【請求項 80】

Y が、O である、請求項 79 に記載のコンジュゲート。

【請求項 81】

Y' が、O である、請求項 79 又は 80 に記載のコンジュゲート。

【請求項 82】

点線が、R₁ 及び R₇、又は R₁' 及び R₇' を保持する炭素間の二重結合の存在を表
す、請求項 79 ~ 81 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 83】

R₁ が、R^m であり、R^m が、置換又は非置換 C₁ - 6 アルキル、置換又は非置換 C₂ -
6 アルケニル、置換又は非置換 C₅ - 7 アリール、及び置換又は非置換 C₃ - 6 ヘテロア
リールから選択される、請求項 79 ~ 82 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 84】

R₂、R₃、及び R₅ が、各々独立して、H 又は OH である、請求項 79 ~ 83 のい
ずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 85】

R₄ が、C₁ - 6 アルコキシである、請求項 79 ~ 84 のいずれか一項に記載のコン
ジュゲート。

【請求項 86】

R₄ が、メトキシ、エトキシ、又はブトキシである、請求項 79 ~ 84 のいずれか一
項に記載のコンジュゲート。

【請求項 87】

X が、-C(O)O-、-C(O)-、及び -C(O)NR- から選択され、

R が、各々独立して、H、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NH
NH₂、ハロ、置換若しくは非置換 C₁ - 8 アルキル、又は置換若しくは非置換 C₁ - 8
アルコキシを示し、置換されている場合、C₁ - 8 アルキル又は C₁ - 8 アルコキシが、
OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、又はハロで置換されて
いる、請求項 79 ~ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 88】

X が、-C(O)NR- である、請求項 79 ~ 87 のいずれか一項に記載のコンジュ
ゲート。

【請求項 89】

R₆ が、置換又は非置換の飽和又は不飽和 C₃ - 8 炭化水素鎖であり、

前記炭化水素鎖の炭素原子のうちの 1 つ以上が、ヘテロ原子、又は置換若しくは非置換
芳香環によって置き換えられ、前記ヘテロ原子が、O、S、又は N(H) であり、前記芳
香環が、ベンゼン、ピリジン、イミダゾール、又はピラゾールであり、前記鎖又は芳香環
が、前記鎖又は芳香環上の水素原子の任意の 1 つ以上の位置において、-NHCH(O)C
H₂-[OCH₂CH₂]_n-R 又は -[CH₂CH₂O]_n-R で置換され得、

n が、1～6である、請求項79～88のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項90】

n が、1～10である、請求項79～89のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

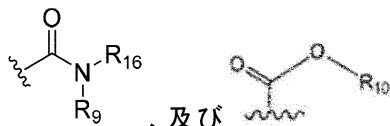
【請求項91】

Xa が、結合又はC₁～3アルキレンである、請求項79～90のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項92】

Z が、H、

【化17】



10

であり、式中、R₉、R₁₀、及びR₁₆が、各々独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ、及びアルキルオキシメチルから選択される、請求項99～110のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項93】

R₉が、メチルオキシアルキルである、請求項92に記載のコンジュゲート。

【請求項94】

R₁₀が、メチルオキシアルキルである、請求項92又は93に記載のコンジュゲート。

20

【請求項95】

R₁₆が、メチルオキシアルキルである、請求項92～94のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項96】

R₉、R₁₀、又はR₁₆が、 $-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_{m2}CH_3$ であり、更に、式中、mが、1～6であり、m₂が、0～2である、請求項92～95のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項97】

mが、1である、請求項92～95のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項98】

m₂が、1である、請求項92～95のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項99】

R₂が、Hである、請求項79に記載のコンジュゲート。

【請求項100】

R₃が、Hである、請求項99に記載のコンジュゲート。

【請求項101】

R₇が、Hである、請求項99又は100に記載のコンジュゲート。

【請求項102】

R₄が、アルコキシ（例えば、メトキシ）である、請求項99～101のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項103】

R₅が、OHである、請求項99～102のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項104】

R₁が、 $=CH-2$ 、 CH_3 、又は任意選択で、メトキシで置換されたフェニルである、請求項99～103のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項105】

Yが、Oである、請求項99～104のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項106】

50

R_2' が、Hである、請求項 99～105 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 107】

R_3' が、Hである、請求項 99～106 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 108】

R_7' が、Hである、請求項 99～107 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 109】

R_4' が、アルコキシ（例えば、メトキシ）である、請求項 99～108 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 110】

R_5' が、OHである、請求項 99～109 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 111】

R_1' が、 $=CH_2$ 、 CH_3 、又は任意選択で、メトキシで置換されたフェニルである、請求項 99～110 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 112】

Y' が、Oである、請求項 99～111 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 113】

X が、 $-C(O)O-$ である、請求項 99～112 のいずれか一項に記載のコンジュゲート

【請求項 114】

X_a が、 CH_2 である、請求項 99～113 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

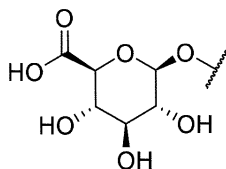
【請求項 115】

G が、グルクロニド基である、請求項 99～114 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 116】

G が、

【化 18】



30

である、請求項 115 に記載のコンジュゲート。

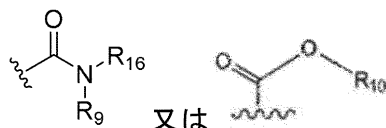
【請求項 117】

n_{30} が、1である、請求項 99～116 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 118】

Z が、

【化 19】



40

である、請求項 99～117 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 119】

R_9 が、Hである、請求項 118 に記載のコンジュゲート。

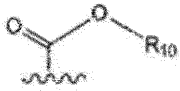
【請求項 120】

R_{16} が、アルキルオキシアルキル（例えば、メトキシエチル）である、請求項 118 又は 119 に記載のコンジュゲート。

【請求項 121】

50

Z が、
【化 20】



である、請求項 99～117 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 122】

R₁₀ が、アルキル（例えば、メチル）である、請求項 121 に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 123】

R₆ が、アルキル（例えば、ペンチル）である、請求項 121 に記載のコンジュゲート。

【請求項 124】

前記コンジュゲートが、以下から選択される構造：

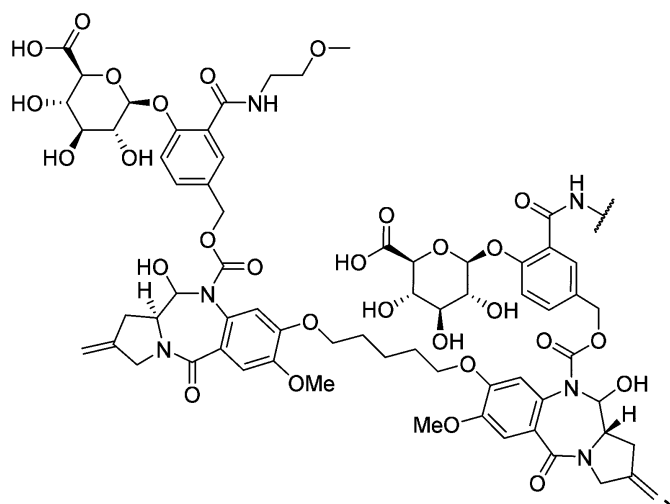
20

30

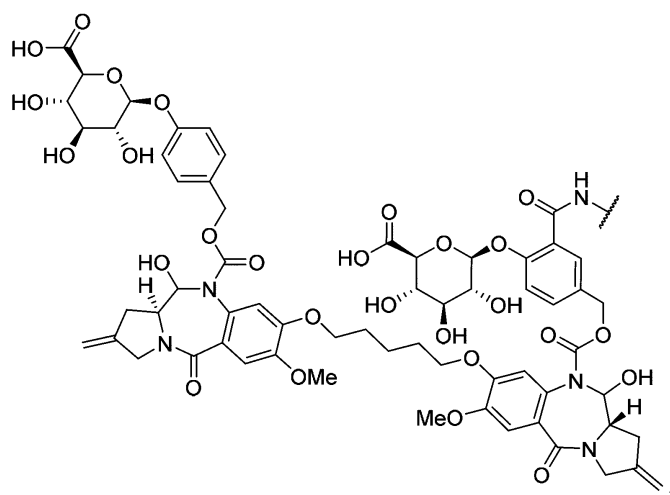
40

50

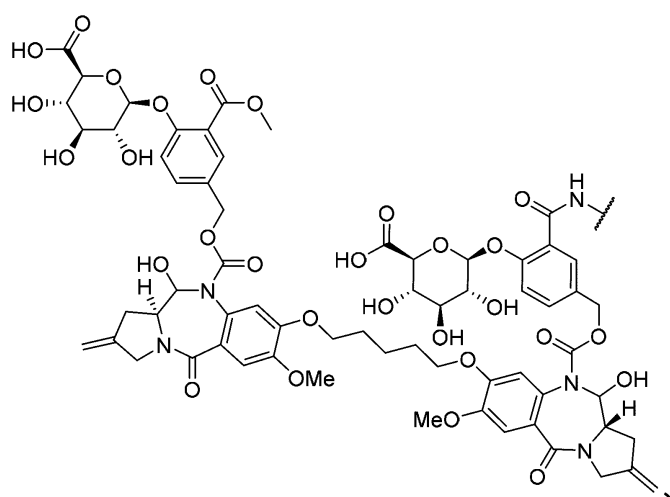
【化 2 1】



10



20

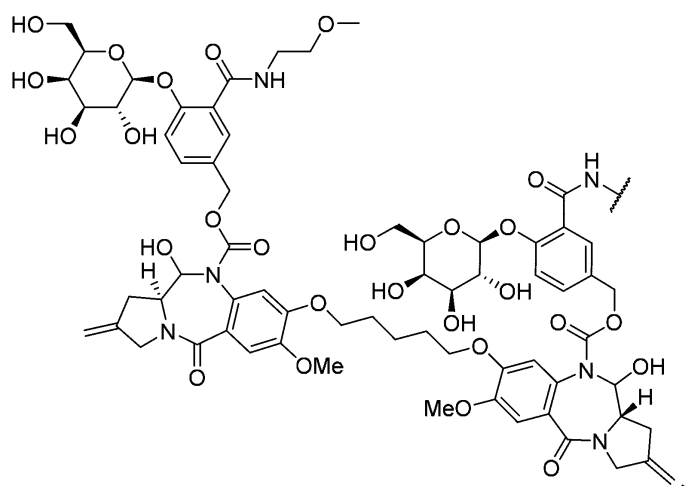


30

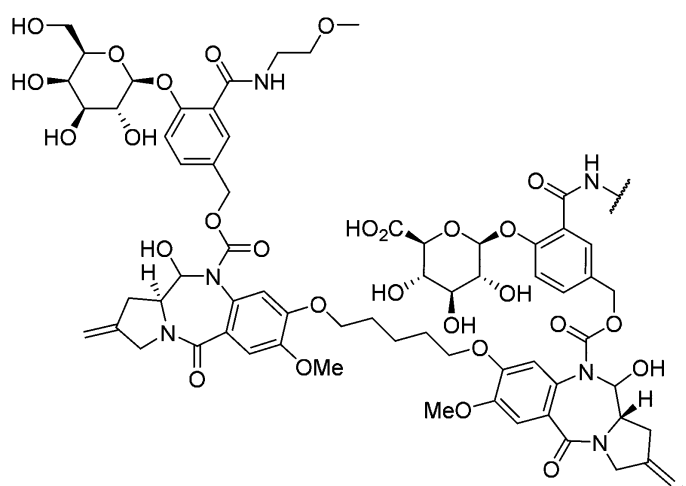
40

50

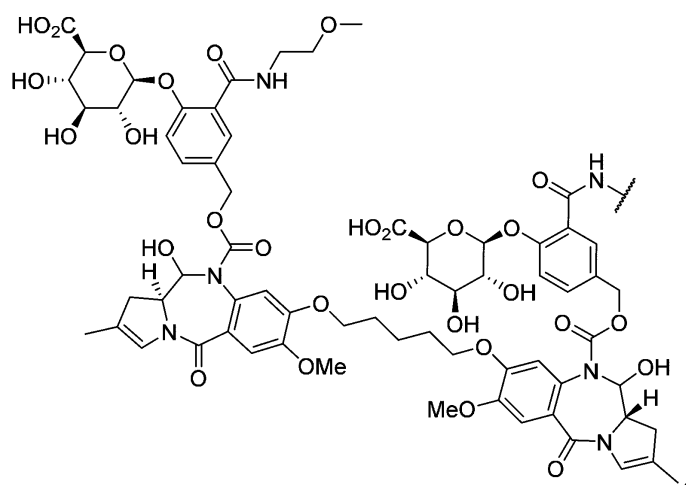
【化 2 2】



10



20

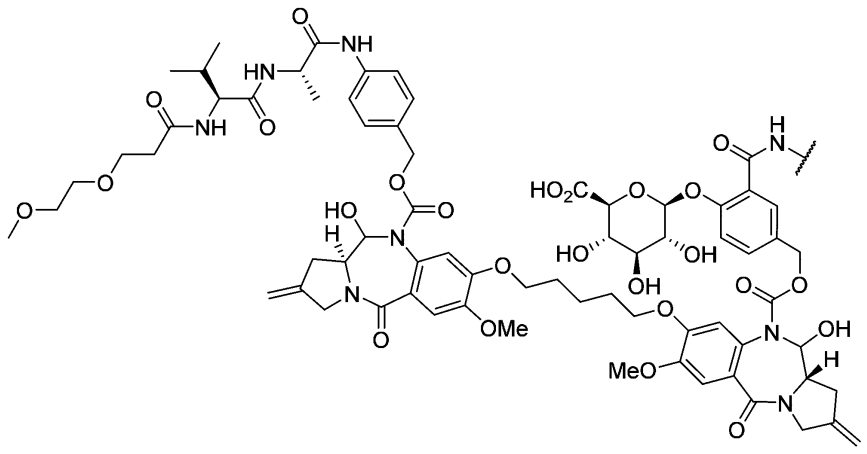


30

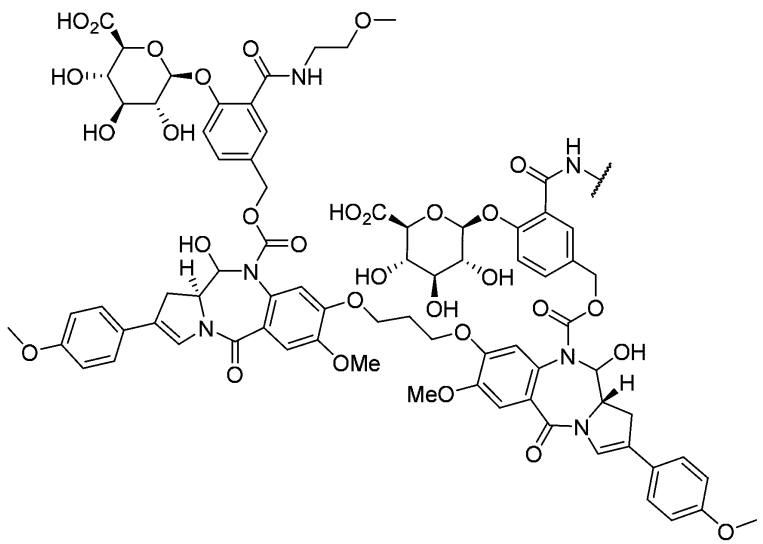
40

50

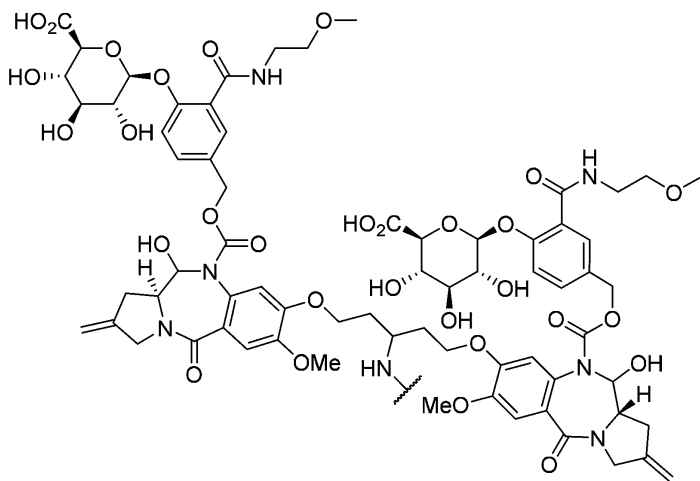
【化 2 3】



10



20

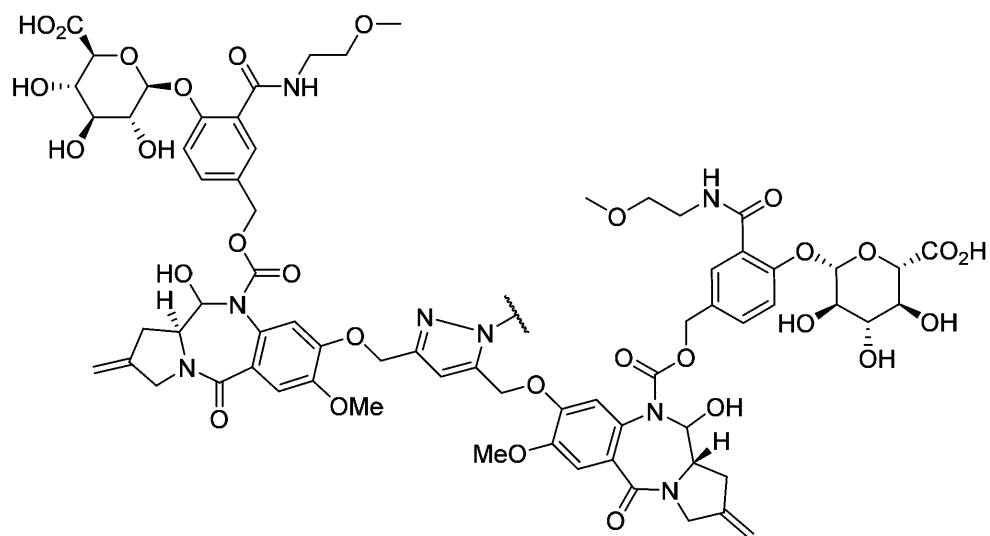


30

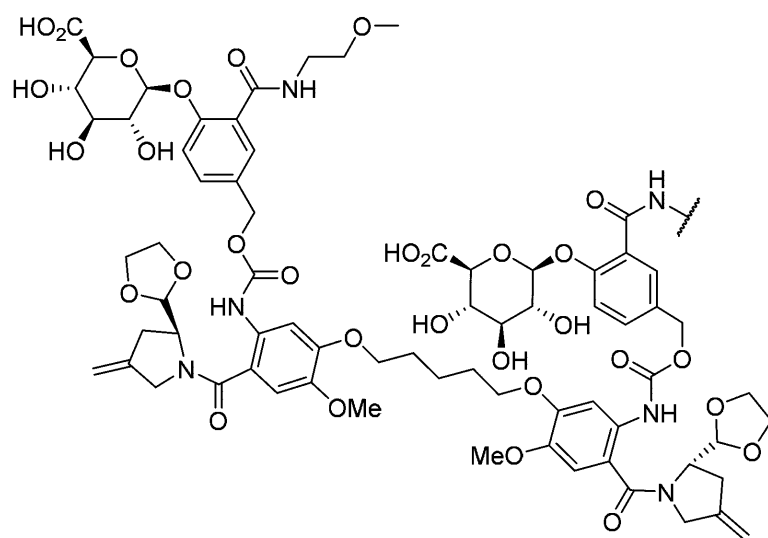
40

50

【化 2 4】



、及び



20

30

を含み、波線を重ねた結合が、Lへの接続点を表す、請求項1～123のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

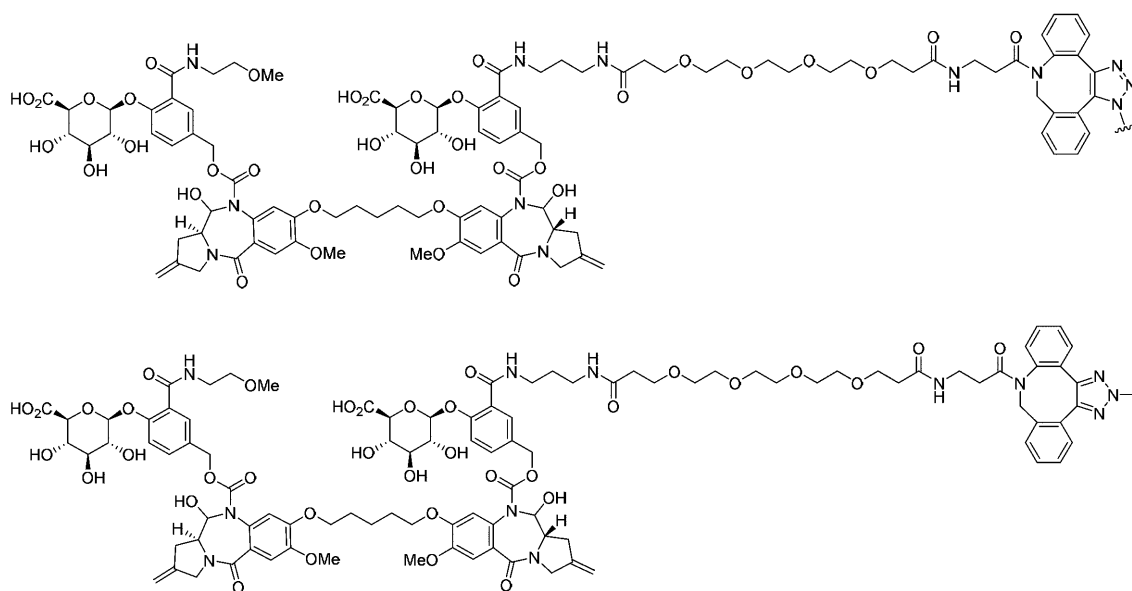
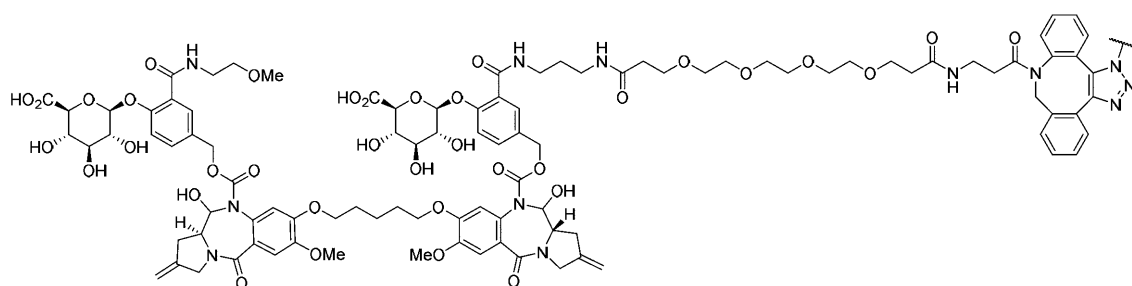
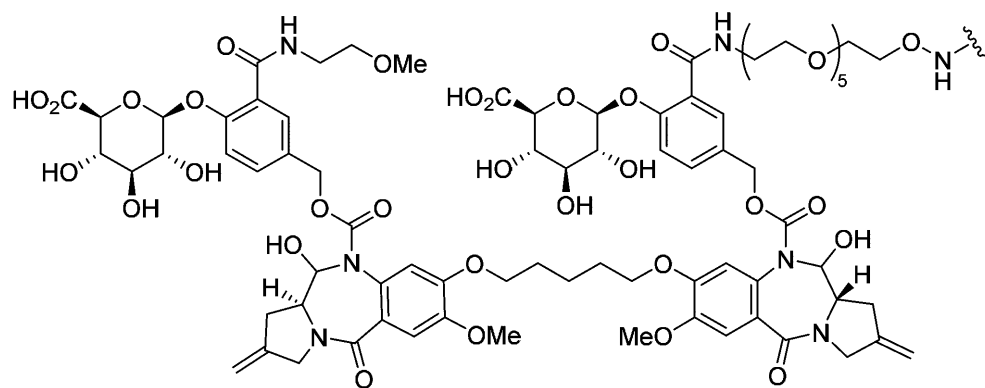
【請求項125】

前記コンジュゲートが、以下から選択される構造：

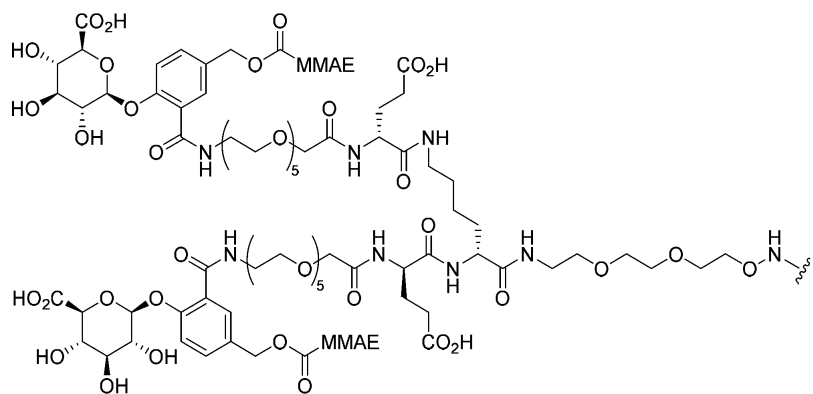
40

50

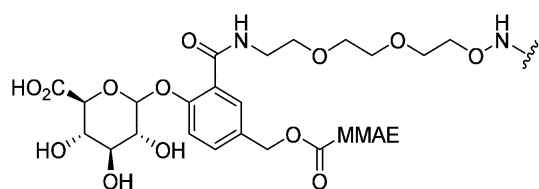
10



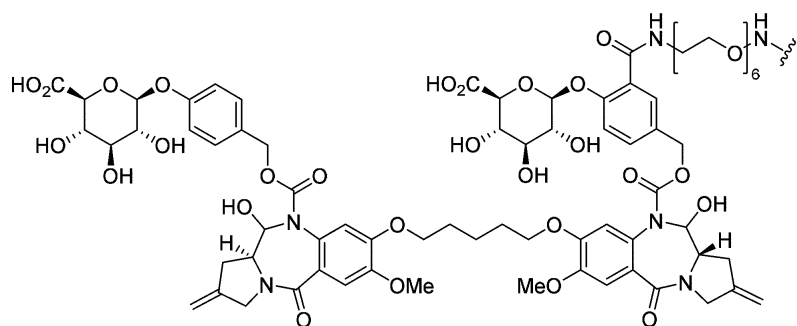
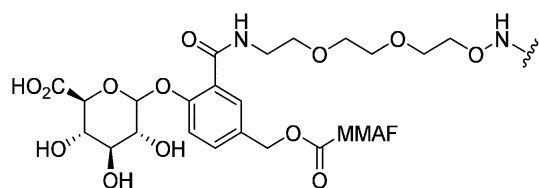
【化 2 6】



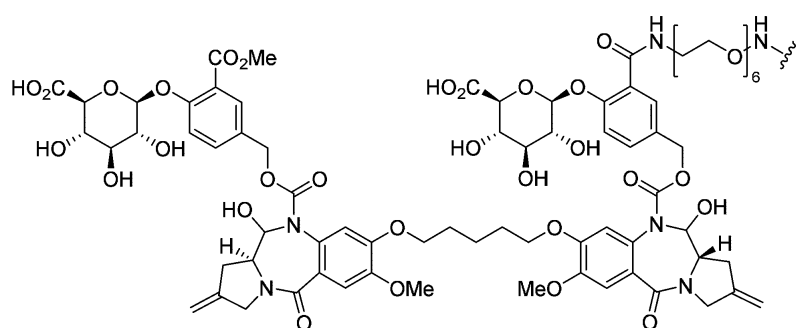
10



20



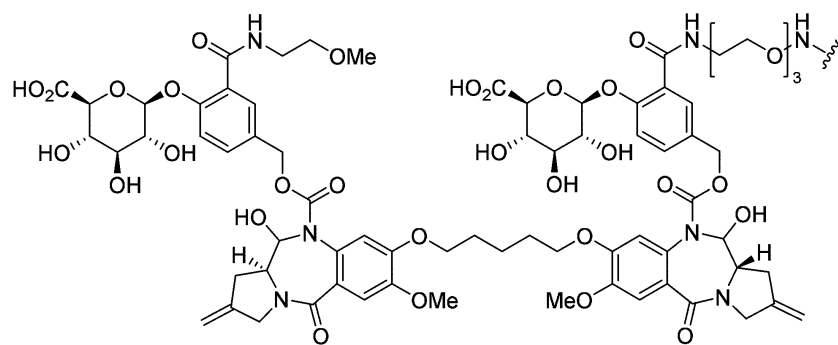
30



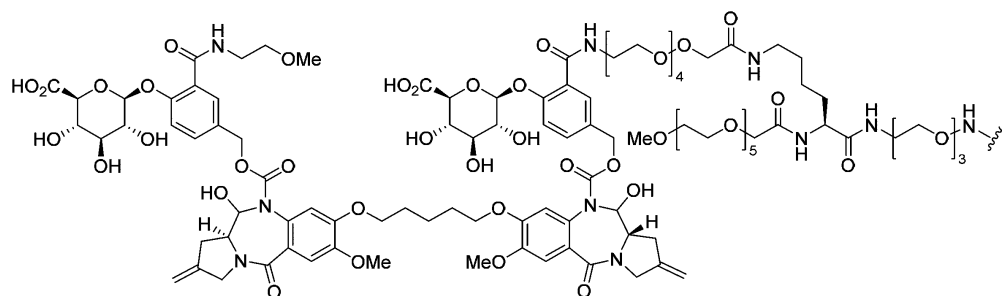
40

50

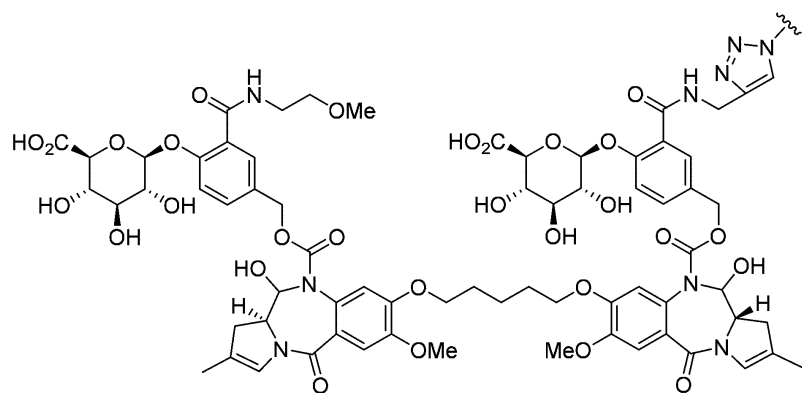
【化 2 7】



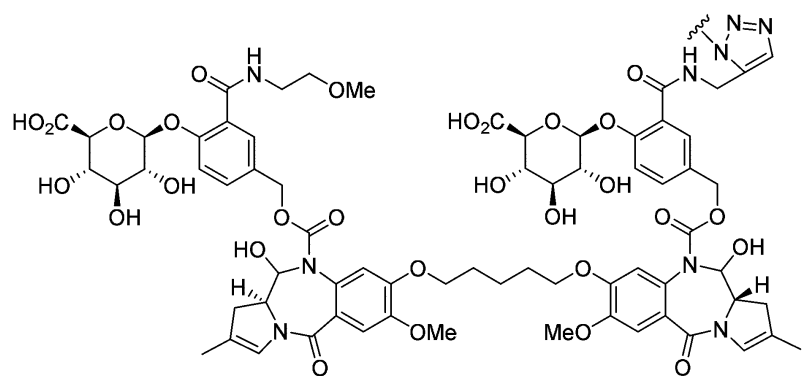
10



20



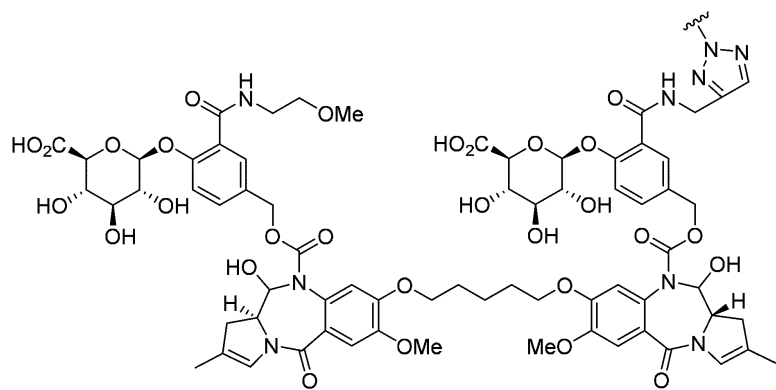
30



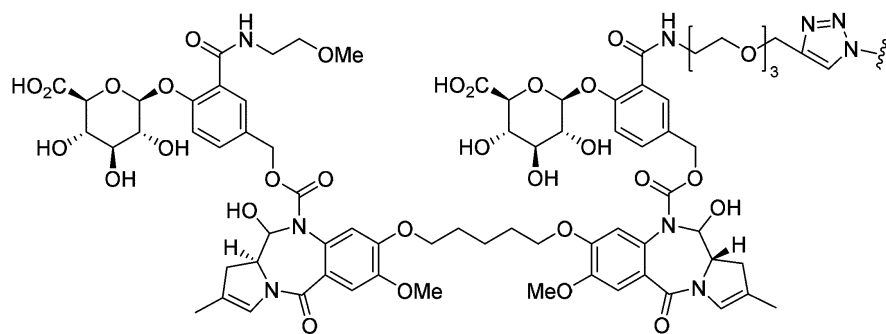
40

50

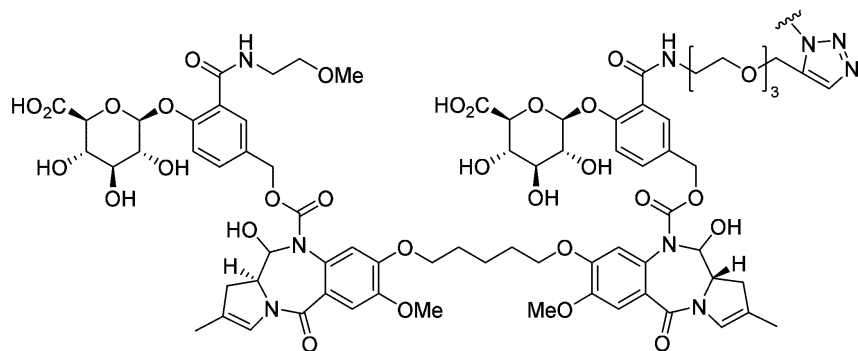
【化 2 8】



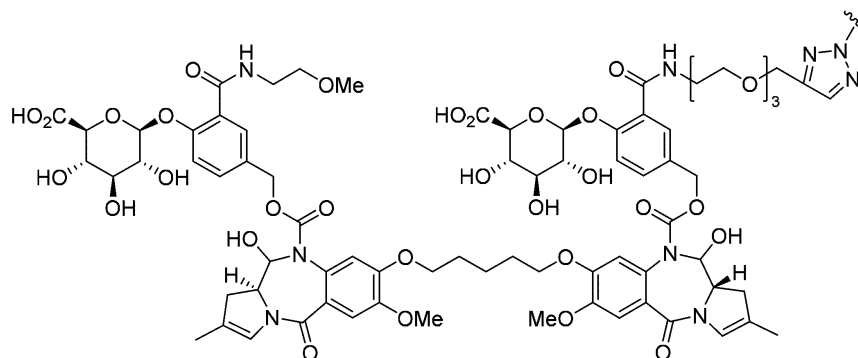
10



20



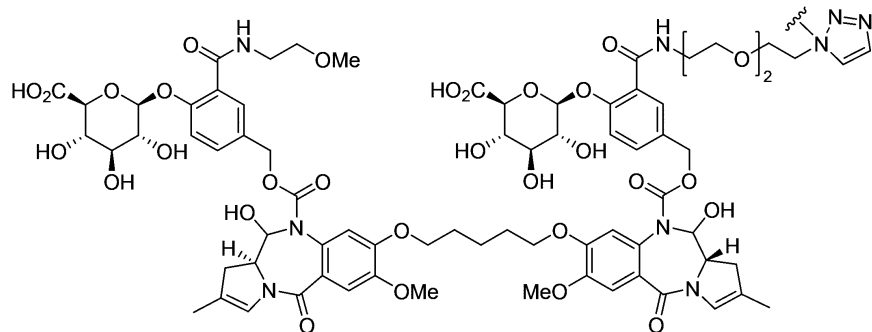
30



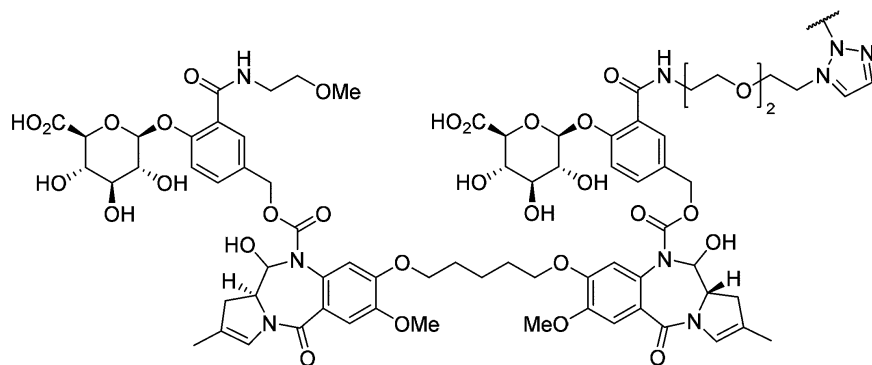
40

50

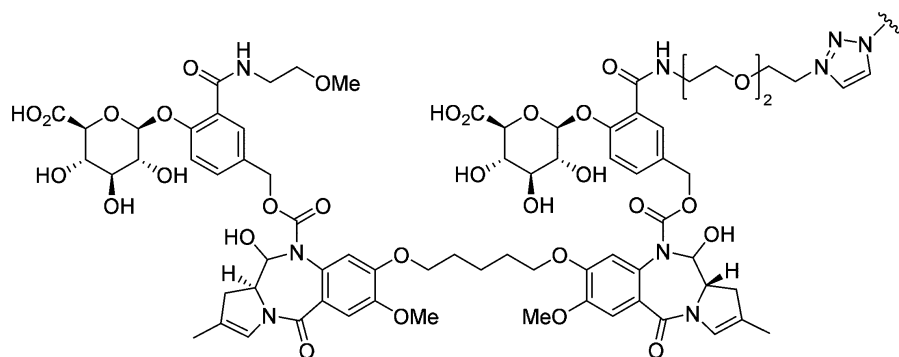
【化 2 9】



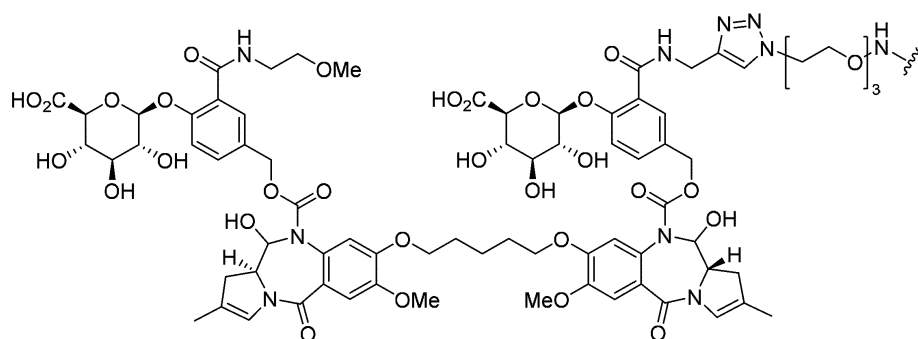
10



20



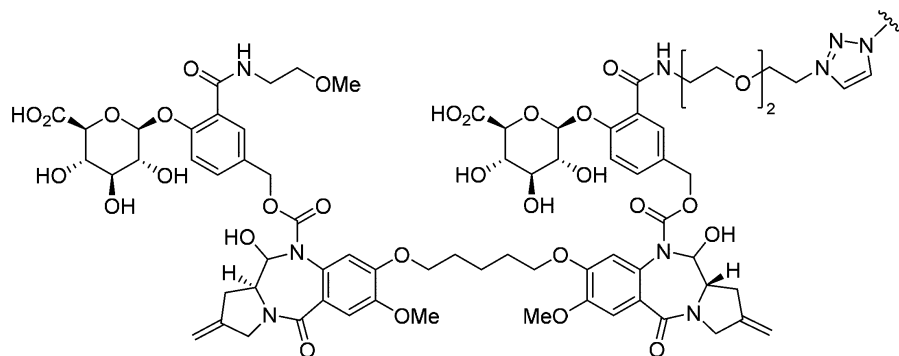
30



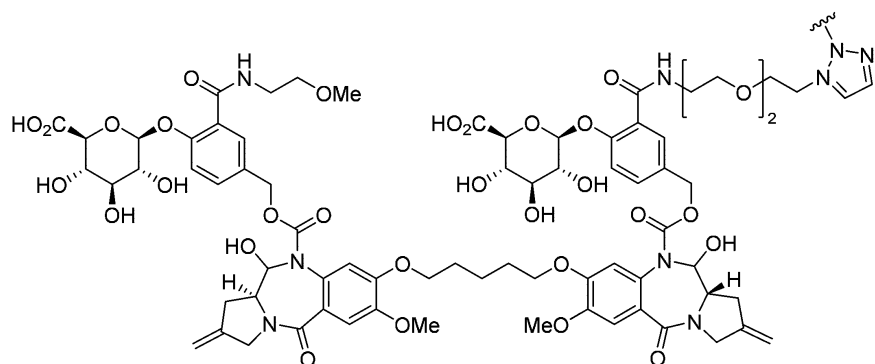
40

50

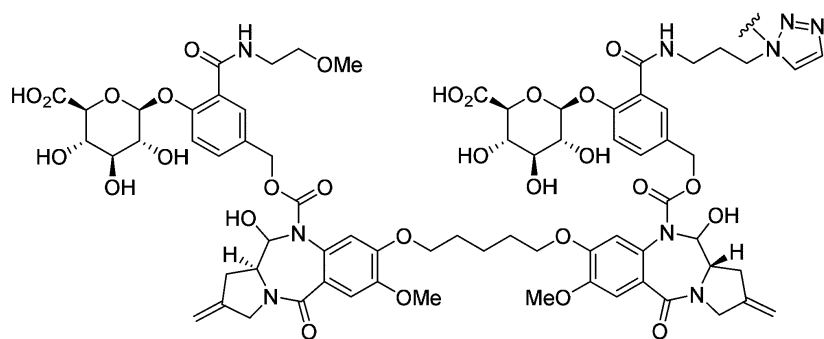
10



20

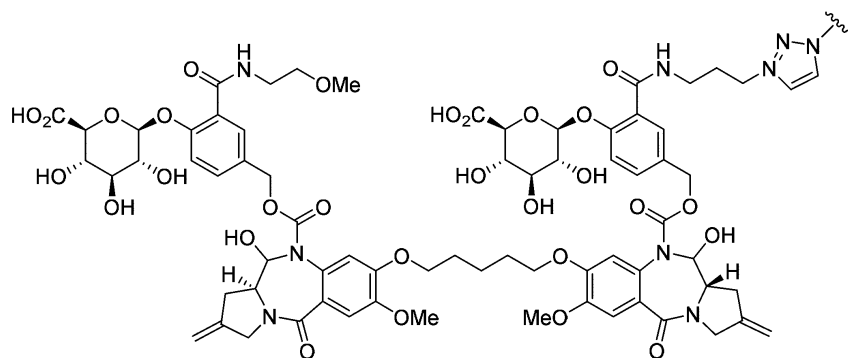


30

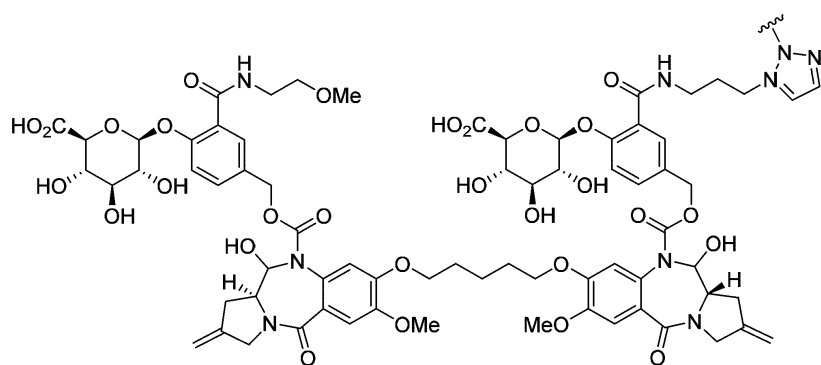


40

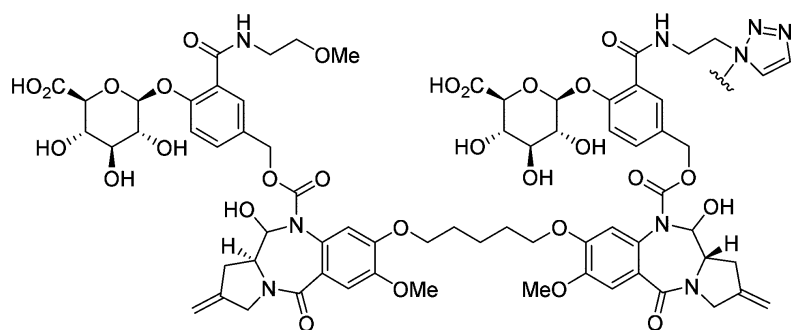
【化 3 1】



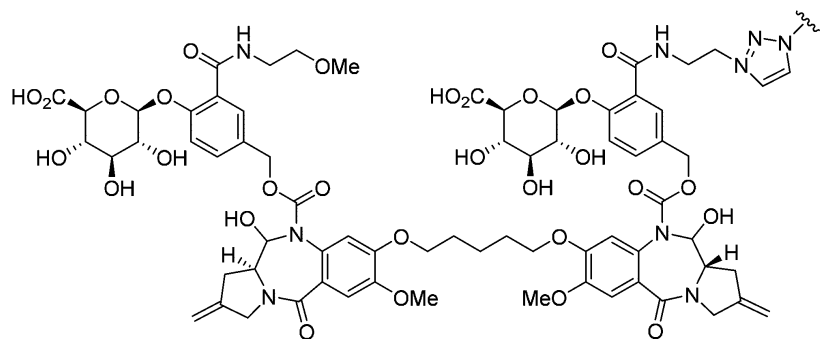
10



20



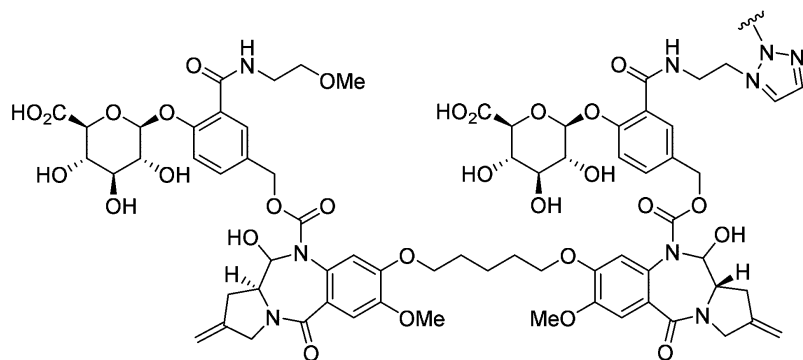
30



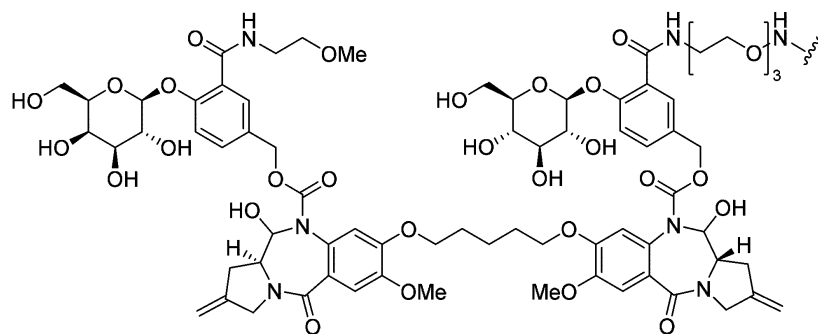
40

50

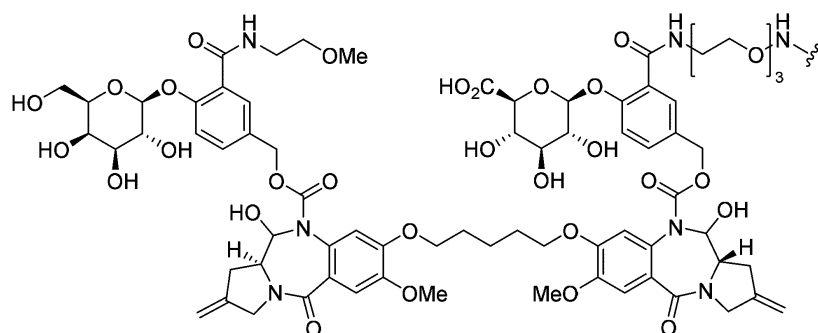
【化 3 2】



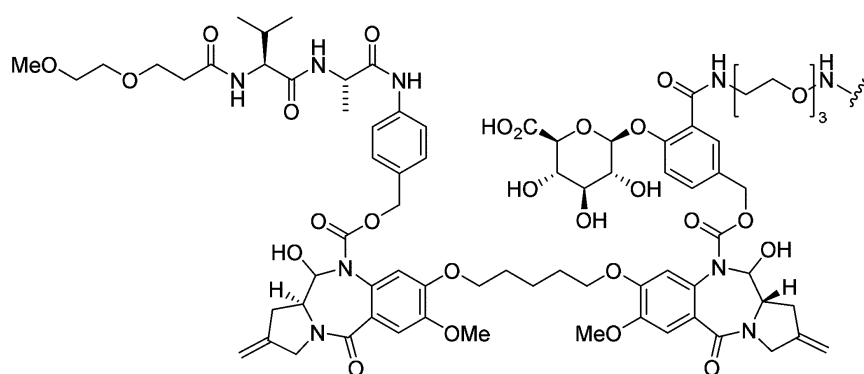
10



20



30



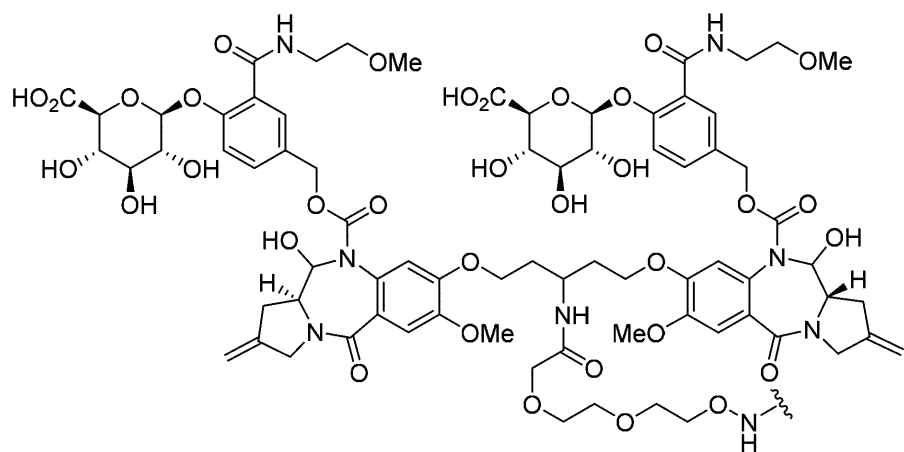
40

50

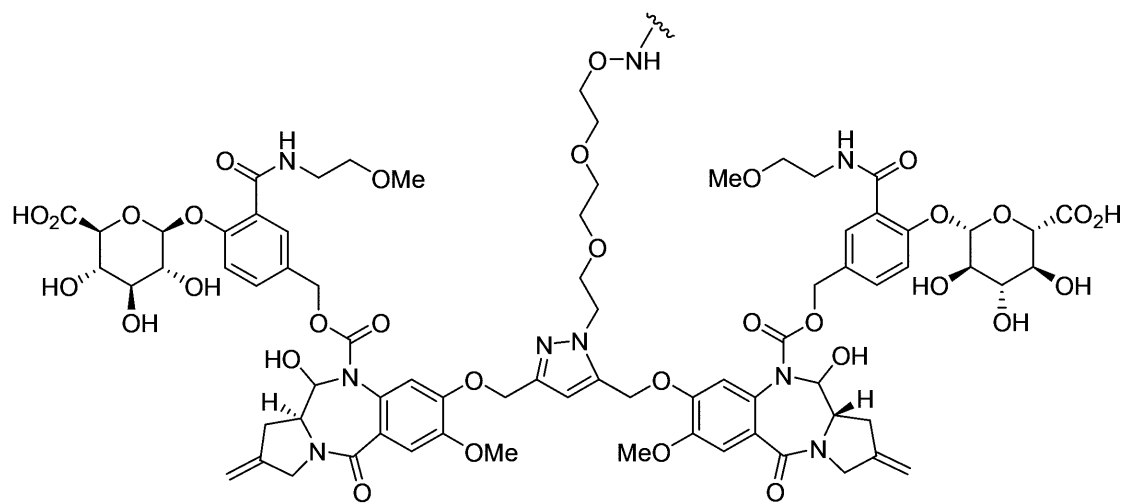
10



10



20

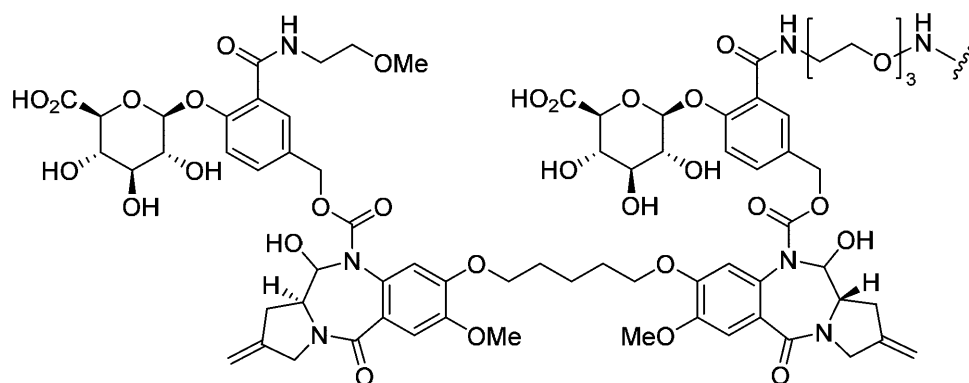


30

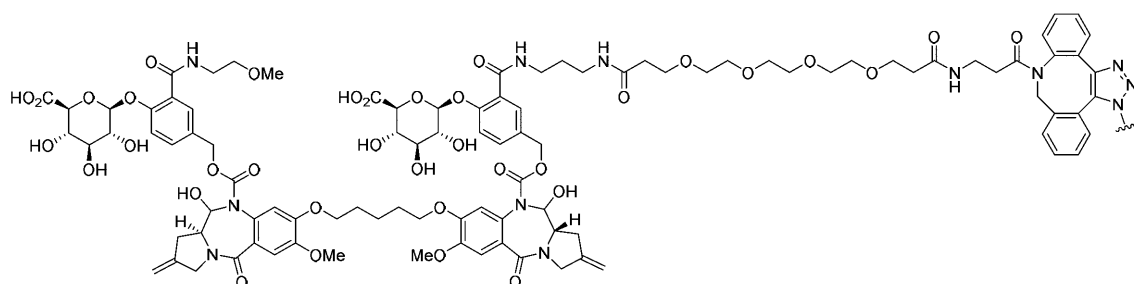
40

50

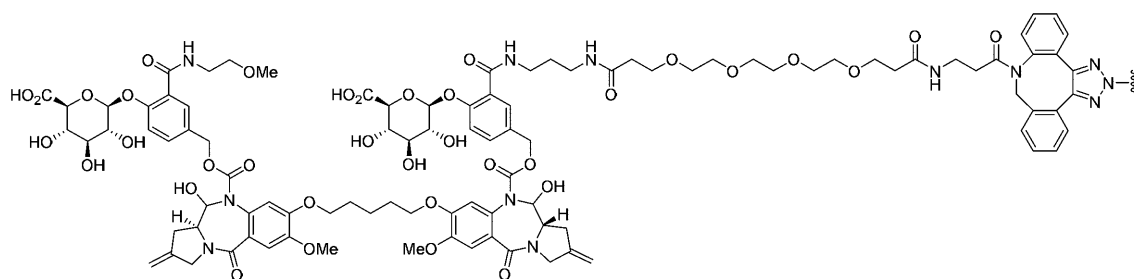
【化 3 5】



10

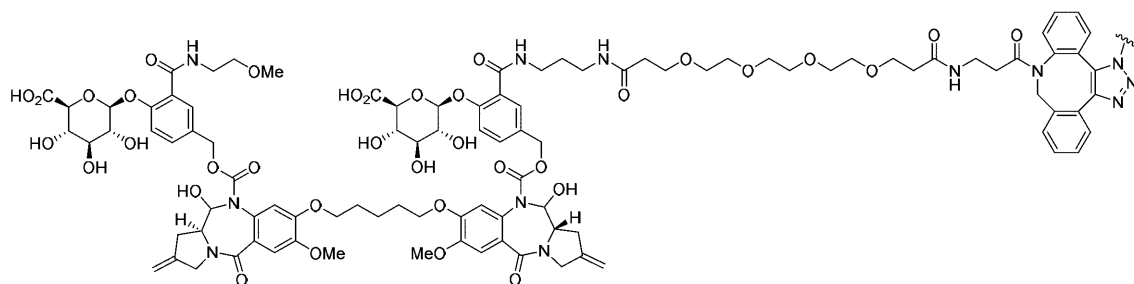


20



、及び

30



を含み、

式中、MMAEが、モノメチルアウリスタチンEであり、

MMAFが、モノメチルアウリスタチンFであり、

波線が、前記コンジュゲートへの接続点を表す、請求項1～124のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項126】

請求項1～125のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項127】

過剰増殖、がん、又は血管新生疾患の防止又は治療のための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物が、請求項1～125のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む、薬学的組成物。

【請求項128】

薬学的有効量の化学療法剤を更に含む、請求項127に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 1 2 9】

前記がんが、肺がん、小細胞肺がん、消化管がん、結腸がん、腸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、膀胱がん、膵臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カボジ肉腫、及び黒色腫から選択される、請求項 1 2 7 又は 1 2 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 3 0】

請求項 1 ～ 1 2 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的調製物であって、前記薬学的調製物が、注射剤、錠剤、丸剤、粉末、顆粒、カプセル、トローチ、懸濁液、内服使用用液体、乳剤、シロップ、乳剤、凍結乾燥調製物、及び坐剤から選択される、薬学的調製物。

10

【請求項 1 3 1】

がん又は血管新生疾患の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、請求項 1 ～ 1 2 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 3 2】

前記方法が、がんを治療する、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記がんが、肺がん、小細胞肺がん、消化管がん、結腸がん、腸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、膀胱がん、膵臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カボジ肉腫、又は黒色腫である、請求項 1 3 1 又は 1 3 2 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2022年4月6日に出願された韓国特許出願第10-2022-0043049号の優先権の利益を主張し、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

がんは、身体組織の自律的な過成長に起因する異常に成長した塊によって引き起こされる疾患を指し、様々な組織における制御されない細胞成長の結果である。初期段階の腫瘍は、外科的手法及び放射線療法手法によって除去することができ、転移した腫瘍は、一般に、化学療法を使用して治療される。

30

【0 0 0 3】

非経口投与されるほとんどの化学療法剤は、全身投与の結果として、望ましくない副作用及び重篤な毒性さえ誘導し得る。したがって、開発の焦点は、例えば、腫瘍細胞又は直接隣接する組織におけるこれらの化学療法剤の選択的適用を通じて、効力の増加及び／又は最小限の毒性／副作用の低減を達成するための治療を開発することにあった。

【発明の概要】

【0 0 0 4】

ある特定の態様では、本開示は、TROP2に結合する抗TROP2抗体を含む、抗体-薬物コンジュゲートを提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の抗体は、腫瘍において発現されるTROPに結合し、薬物を腫瘍に送達するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の抗体薬物コンジュゲートは、当技術分野で既知の抗体薬物コンジュゲートと比較して、改善された安定性を有する。

40

【0 0 0 5】

ある特定の態様では、本開示は、一般式Iによって表される構造を有するコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩を提供し、

〔一般式I〕

$$A-b-[L-(B)_l]_m$$

式中、

50

A b が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗 T R O P 2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子 2（tumor-associated calcium signal transducer 2）、別名 T A C S T D 2）抗体又はその抗原結合断片であり、

重鎖可変領域が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、及び配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 を含み、

軽鎖可変領域が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含み、

L が、リンカーであり、

B が、活性薬剤部分であり、

l 及び m が、各々独立して、1 ～ 20 から選択される整数である。

10

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図 1】本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲート A D C 1 を調製する方法を示す概略図である。

【図 2】本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲート A D C 2 を調製する方法を示す概略図である。

【図 3】本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲート A D C 3 を調製する方法を示す概略図である。

【図 4】本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲート A D C 4 を調製する方法を示す概略図である。

20

【図 5 A】第 1 のインビボ実験を通じた、膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 5 A）及び乳がん細胞株 M D A - M B - 4 6 8 を移植したマウスモデル（図 5 B）における本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【図 5 B】第 1 のインビボ実験を通じた、膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 5 A）及び乳がん細胞株 M D A - M B - 4 6 8 を移植したマウスモデル（図 5 B）における本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【図 6 A】第 2 のインビボ実験を通じた、乳がん細胞株 M D A - M B - 4 6 8 を移植したマウスモデル（図 6 A）、膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 6 B）、胃がん細胞株 N C I - N 8 7 を移植したマウスモデル（図 6 C）、及び非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 6 D）における本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

30

【図 6 B】第 2 のインビボ実験を通じた、乳がん細胞株 M D A - M B - 4 6 8 を移植したマウスモデル（図 6 A）、膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 6 B）、胃がん細胞株 N C I - N 8 7 を移植したマウスモデル（図 6 C）、及び非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 6 D）における本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【図 6 C】第 2 のインビボ実験を通じた、乳がん細胞株 M D A - M B - 4 6 8 を移植したマウスモデル（図 6 A）、膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 6 B）、胃がん細胞株 N C I - N 8 7 を移植したマウスモデル（図 6 C）、及び非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 6 D）における本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

40

【図 6 D】第 2 のインビボ実験を通じた、乳がん細胞株 M D A - M B - 4 6 8 を移植したマウスモデル（図 6 A）、膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 6 B）、胃がん細胞株 N C I - N 8 7 を移植したマウスモデル（図 6 C）、及び非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 6 D）における本開示の実施形態による抗体－薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【図 7 A】膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 7 A）、非小細胞肺

50

がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 7 B）、膵臓がん細胞株 C a p a n - 1 を移植したマウスモデル（図 7 C）、非小細胞肺がん細胞株 N C I - H 2 1 7 0 を移植したマウスモデル（図 7 D）、及び結腸がん細胞株 H T 2 9 を移植したマウスモデル（図 7 E）における本開示の一実施形態による抗体-薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【図 7 B】膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 7 A）、非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 7 B）、膵臓がん細胞株 C a p a n - 1 を移植したマウスモデル（図 7 C）、非小細胞肺がん細胞株 N C I - H 2 1 7 0 を移植したマウスモデル（図 7 D）、及び結腸がん細胞株 H T 2 9 を移植したマウスモデル（図 7 E）における本開示の一実施形態による抗体-薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

10

【図 7 C】膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 7 A）、非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 7 B）、膵臓がん細胞株 C a p a n - 1 を移植したマウスモデル（図 7 C）、非小細胞肺がん細胞株 N C I - H 2 1 7 0 を移植したマウスモデル（図 7 D）、及び結腸がん細胞株 H T 2 9 を移植したマウスモデル（図 7 E）における本開示の一実施形態による抗体-薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【図 7 D】膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 7 A）、非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 7 B）、膵臓がん細胞株 C a p a n - 1 を移植したマウスモデル（図 7 C）、非小細胞肺がん細胞株 N C I - H 2 1 7 0 を移植したマウスモデル（図 7 D）、及び結腸がん細胞株 H T 2 9 を移植したマウスモデル（図 7 E）における本開示の一実施形態による抗体-薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

20

【図 7 E】膵臓がん細胞株 B x P C - 3 を移植したマウスモデル（図 7 A）、非小細胞肺がん細胞株 H C C 8 2 7 を移植したマウスモデル（図 7 B）、膵臓がん細胞株 C a p a n - 1 を移植したマウスモデル（図 7 C）、非小細胞肺がん細胞株 N C I - H 2 1 7 0 を移植したマウスモデル（図 7 D）、及び結腸がん細胞株 H T 2 9 を移植したマウスモデル（図 7 E）における本開示の一実施形態による抗体-薬物コンジュゲートの腫瘍成長阻害効力を確認する結果を示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0007】

抗体-薬物コンジュゲート（Antibody-Drug Conjugate、ADC）は、抗原に結合する抗体に毒素又は薬物をコンジュゲートさせ、細胞内で毒素を放出させてがん細胞などの死滅を引き起こすための標的化技術である。ADC は、健康な細胞に影響を及ぼすことを最小限に抑えながら、標的がん細胞に正確に薬物を送達すること、及び特定条件下でのみ薬物が放出されることを可能にし、したがって、抗体治療剤自体と比較して優れた効力を有し、既存の抗がん剤と比較して副作用のリスクを顕著に低減することができる。

【0008】

これらの抗体-薬物コンジュゲートの基本構造は、「抗体-リンカー-小分子薬物（毒素）」である。この構造において、リンカーは、抗体と薬物とを連結することにおいて機能的作用を果たすが、場合によっては、薬物が、適切な時間、例えば標的細胞に到達した後に、抗体から放出されることも確実にする。すなわち、リンカーの安定性は、抗体-薬物コンジュゲートの全身毒性などの効力及び安全性において非常に重要な役割を果たし得る（Discovery Medicine 2010, 10(53): 329-39）。

40

【0009】

がん治療のためのモノクローナル抗体の使用は、相当な成功を収めている。例えば、モノクローナル抗体は、腫瘍組織及び腫瘍細胞の標的指向型対処法（target-directed addressing）に好適である。抗体-薬物コンジュゲートは、リンパ腫及び固形がんの治療のための新規かつ強力な選択肢となっており、免疫調節抗体もまた、最近、臨床試験においてかなりの成功を収めている。治療用抗体の開発は、がん血清学、タンパク質工学技

50

術及びその作用、耐性の機序、並びに免疫系とがん細胞との間の相互作用の深い理解に基づく。

【0010】

ヒトがん細胞の表面上で発現される抗原は、正常な組織と比較して過剰発現され、変異し、選択的に発現される広範囲の標的として定義される。重要な課題は、抗体ベースの治療に好適な抗原を同定することである。これらの治療剤は、抗原又は受容体機能（すなわち、刺激薬又は拮抗薬としての機能）の変化を媒介し、Fc及びT細胞活性化を通じて免疫系を調節し、特定の抗原を標的とする抗体に結合する特定の薬物の送達を通じて効力を呈する。新規の抗体ベースの療法の開発における重要な要因として、抗体薬物動態、作用機序、サイズ、及び免疫刺激を変化させることができる分子技術が出現している。がん患者における治療用抗体の臨床試験からの証拠は、標的抗原及び抗体の親和性及び結合、抗体構造の選択、並びに治療アプローチ（シグナル伝達遮断又は免疫機能）を含む、最適化された抗体を選択するためのアプローチの重要性を強調している。

10

【0011】

ヒトTROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、TACSTD2）は、323個のアミノ酸（274個の細胞外ドメイン、23個の膜貫通ドメイン、及び26個の細胞内ドメイン）を有する35～46kDaの膜貫通カルシウムシグナル伝達糖タンパク質であり、上皮細胞接着分子（epithelial cell adhesion molecule、EPCAM）ファミリーに属し、細胞シグナル伝達、増殖、及び分化において重要な構成要素である。TROP2の発現は、様々ながんにおける腫瘍誘導又は腫瘍抑制に関連付けられているが、TROP2は、一般に、腫瘍誘導因子として作用することが知られている。

20

【0012】

274個の細胞外領域のうち、R87とT88との間の領域の切断は、TROP2構造の再配列を誘導し、生物学的活性の変化を生じる。この切断は、正常な組織では生じないが、TROP2切断は、皮膚がん、卵巣がん、結腸がん、及び乳がんを含むほとんどのがんで生じ、したがって、TROP2は、腫瘍誘導因子として作用する。

【0013】

ある特定の態様では、本開示は、任意選択で、自壊性（self-immolative）基を含むリンカーを適用することによって、循環中（例えば、血漿中）でより安定であり、薬物ががん細胞内で容易に放出されて効力を最大化することを可能にし、薬物及び／又は毒素が標的細胞に安定に到達することを可能にする、抗体－リンカー－薬物（例えば、毒素）系を提供する。

30

【0014】

したがって、ある特定の実施形態では、本開示は、ヒトTROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、TACSTD2）を標的とする抗体－薬物コンジュゲート、並びにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

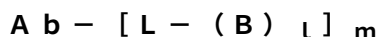
別の態様では、本開示は、本明細書に開示の抗体－薬物コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物を提供する。

【0016】

ある特定の態様では、本開示は、以下の一般式Iによって表されるコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を提供し、

40

[一般式I]



式中、

Abが、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗TROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、別名TACSTD2）抗体又はその抗原結合断片であり、

重鎖可変領域が、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、及び配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3を含み、

軽鎖可変領域が、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミ

50

ノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含み、

L が、リンカーであり、

B が、活性薬剤部分であり、

【0017】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列、又は配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域を含み得る。

【0018】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列、又は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を維持しながら、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性、少なくとも 85 % の配列同一性、少なくとも 90 % の配列同一性、若しくは少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域を含み得る。

【0019】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列、又は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を維持しながら、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性、少なくとも 85 % の配列同一性、少なくとも 90 % の配列同一性、若しくは少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列からなる、重鎖可変領域を含み得る。

【0020】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列、又は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を維持しながら、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域を含み得る。

【0021】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列、又は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を維持しながら、配列番号 15 若しくは 20 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列からなる、重鎖可変領域を含み得る。

【0022】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 16 のアミノ酸配列、又は配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む、軽鎖可変領域を含み得る。

【0023】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 16 のアミノ酸配列、又は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を維持しながら、配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性、少なくとも 85 % の配列同一性、少なくとも 90 % の配列同一性、若しくは少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、軽鎖可変領域を含み得る。

【0024】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 16 のアミノ酸配列、又は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含

10

20

30

40

50

む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、若しくは少なくとも95%の配列同一性を有する配列からなる、軽鎖可変領域を含み得る。

【0025】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号16のアミノ酸配列、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列、又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、軽鎖可変領域を含み得る。

【0026】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号16のアミノ酸配列、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列、又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列からなる、軽鎖可変領域を含み得る。

【0027】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、ヒトTROP2に特異的に結合する。

【0028】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域からなり、ヒトTROP2に特異的に結合する。

【0029】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、若しくは少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号

11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、若しくは少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、ヒトTROP2に特異的に結合する。

【0030】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、若しくは少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、若しくは少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含み、ヒトTROP2に特異的に結合する。

【0031】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも81%の配列同一性、少なくとも82%の配列同一性、少なくとも83%の配列同一性、少なくとも84%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも86%の配列同一性、少なくとも87%の配列同一性、少なくとも88%の配列同一性、少なくとも89%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、少なくとも91%の配列同一性、少なくとも92%の配列同一性、少なくとも93%の配列同一性、少なくとも94%の配列同一性、少なくとも95%の配列同一性、少なくとも96%配列同一性、少なくとも97%配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、若しくは少なくとも99.5%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも81%の配列同一性、少なくとも82%の配列同一性、少なくとも83%の配列同一性、少なくとも84%の配列同一性、少なくとも85%の配列同一性、少なくとも86%の配列同一性、少なくとも87%の配列同一性、少なくとも88%の配列同一性、少なくとも89%の配列同一性、少なくとも90%の配列同一性、少なくとも91%の配列同一性、少なくとも92%の配列同一性、少なくとも93%の配列同一性、少なくとも94%の配列同一性、少なくとも95%の配列同一性、少なくとも96%の配列同一性、少なくとも97%の配列同一性、少なくとも98%の配列同一性、少なくとも99%の配列同一性、若しくは少なくとも99.5%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、ヒトTROP2に特異的に結合する。

【0032】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；又は配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15のアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性、少なくとも81%の配列同一性

、少なくとも 82 % の配列同一性、少なくとも 83 % の配列同一性、少なくとも 84 % の配列同一性、少なくとも 85 % の配列同一性、少なくとも 86 % の配列同一性、少なくとも 87 % の配列同一性、少なくとも 88 % の配列同一性、少なくとも 89 % の配列同一性、少なくとも 90 % の配列同一性、少なくとも 91 % の配列同一性、少なくとも 92 % の配列同一性、少なくとも 93 % の配列同一性、少なくとも 94 % の配列同一性、少なくとも 95 % の配列同一性、少なくとも 96 % 配列同一性、少なくとも 97 % 配列同一性、少なくとも 98 % の配列同一性、少なくとも 99 % の配列同一性、若しくは少なくとも 99.5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、及び配列番号 13 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を維持しながら、配列番号 16 のアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性、少なくとも 81 % の配列同一性、少なくとも 82 % の配列同一性、少なくとも 83 % の配列同一性、少なくとも 84 % の配列同一性、少なくとも 85 % の配列同一性、少なくとも 86 % の配列同一性、少なくとも 87 % の配列同一性、少なくとも 88 % の配列同一性、少なくとも 89 % の配列同一性、少なくとも 90 % の配列同一性、少なくとも 91 % の配列同一性、少なくとも 92 % の配列同一性、少なくとも 93 % の配列同一性、少なくとも 94 % の配列同一性、少なくとも 95 % の配列同一性、少なくとも 96 % の配列同一性、少なくとも 97 % の配列同一性、少なくとも 98 % の配列同一性、少なくとも 99 % の配列同一性、若しくは少なくとも 99.5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含み、ヒト T R O P 2 に特異的に結合する。

10

20

【0033】

ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。

【0034】

ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、(a) (i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレームワーク領域と、(ii) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む。いくつかの実施形態では、重鎖からの可変ドメインフレームワーク領域内の少なくとも 1 つのアミノ酸は、マウス抗体若しくはマウスコンセンサスフレームワークの重鎖からの対応するアミノ酸で置換されているか、又は軽鎖からの可変ドメインフレームワーク領域は、マウス抗体若しくはマウスコンセンサスフレームワークの軽鎖からの対応するアミノ酸で置換されている。いくつかの実施形態では、重鎖のアミノ酸置換は、以下のアミノ酸置換から選択され、

30

27 位における F (マウス) での Y (ヒト) の置換、
30 位における S (マウス) での T (ヒト) の置換、
37 位における L (マウス) での V (ヒト) の置換、
48 位における I (マウス) での M (ヒト) の置換、
49 位における A (マウス) での G (ヒト) の置換、
70 位における L (マウス) での I (ヒト) の置換、及び
72 位における V (マウス) での R (ヒト) の置換、

40

(ii) 軽鎖のアミノ酸置換は、49 位における S (マウス) での Y (ヒト) の置換である。

【0035】

ある特定の実施形態では、重鎖のアミノ酸置換は、以下のアミノ酸置換を更に含み得る：

67 位における K (マウス) での R (ヒト) の置換、及び／又は
68 位における A (マウス) での V (ヒト) の置換。

【0036】

ある特定の実施形態では、軽鎖のアミノ酸置換は、以下のアミノ酸置換を更に含み得る：

67 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換、

50

2 位における T (マウス) での I (ヒト) の置換かつ 6 7 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換、

2 2 位における R (マウス) での T (ヒト) の置換かつ 6 7 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換、

4 2 位における E (マウス) での K (ヒト) の置換かつ 6 7 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換、

6 4 位における S (マウス) での G (ヒト) の置換かつ 6 7 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換、

6 7 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換かつ 7 2 位における V (マウス) での T (ヒト) の置換、又は

6 7 位における Y (マウス) での S (ヒト) の置換かつ 8 5 位における D (マウス) での T (ヒト) の置換。

【0037】

ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、(a) (i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレームワーク領域であって、可変重鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 2 7 F、T 3 0 S、V 3 7 L、M 4 8 I、G 4 9 A、I 7 0 L、及び R 7 2 V のうちの 1 つ以上を含む、可変重鎖フレームワーク領域と、(i i) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域であって、可変軽鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 4 9 S を含む、可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む。

【0038】

アミノ酸置換は、それらの抗原結合活性を維持しながら、親和性を増加させ、抗体の安定性を増強し得る。治療用抗体の安定化は、血清半減期の改善、より低い投薬量要件、副作用の低減、及び貯蔵寿命の改善を生じ得る。キメラ C H - 2 E F 及び C H - 2 G 1 0 抗体を最初に構築し、続いて初期ヒト化バージョン：H u - 2 E F - 4、H u - 2 G 1 0 - 1 などを構築した。これらの抗体は、凝集体の形成及び (C H - 2 E F 抗体では) 溶解度の喪失、並びに T r o p - 2 に対する親和性の喪失を伴う化学的不安定性などの負の特徴を示し得る。アミノ酸置換は、H u - 2 E F - 7、H、H u - 2 G 1 0 - 5、及び H u - 2 G 1 0 - 6 を含む高親和性を有するヒト化モノクローナル抗体を作製することができ、これらは、抗マウス抗体によって認識されず、T r o p 2 の細胞外ドメインの別個の領域及び様々な形態の翻訳後修飾を特異的に指示する。

【0039】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の V H フレームワークに相同なヒト V H 配列を、G e n B a n k データベース内で検索し、N C B I 受託番号：X 6 5 8 8 8 . 1 を有するヒト c D N A によってコードされる V H 配列を、ヒト化のためのアクセプタとして選択した (X 6 5 8 8 8 . 1 - V H)。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の V H の C D R 配列を、まず、X 6 5 8 8 8 . 1 - V H の対応する位置に移した。ある特定の実施形態では、可変領域の三次元モデルが、C D R との顕著な接触を示唆したフレームワーク 2 7、3 0、3 7、4 8、4 9、6 7、6 8、7 0、及び 7 2 位 (成熟形態の最初のアミノ酸から付番している) において、ヒトアミノ酸残基を対応するマウス残基で置換した。

【0040】

マウス 2 G 1 0 V H では、両方が C D R のより近くに位置する 6 7 位及び L y s と 6 8 位の A l a が、C D R 構造の形成に重要であると予測されたが、ヒトアクセプタ X 6 5 8 8 8 . 1 - V H のアミノ酸残基は、6 7 位の A r g 及び 6 8 位の V a l であり、これらは、分子的特性及び構造について、対応するマウス残基と同様である。したがって、潜在的な免疫原性を更に低減するために、ヒトアクセプタのアミノ酸残基が 6 7 位及び 6 8 位、すなわち、それぞれ A r g 及び V a l に維持されている第 2 のヒト化 V H (V H 2) を設計した。

【0041】

V L フレームワーク配列を用いた G e n B a n k 相同性検索に基づいて、N C B I 受託

10

20

30

40

50

番号：A Y 0 4 3 1 4 6 . 1 を有する c D N A によってコードされるヒト V K 領域を、ヒト化のためのアクセプタとして選択した。まず、V L の C D R 配列を、A Y 0 4 3 1 4 6 . 1 V L の対応する位置に移した。次に、可変領域の三次元モデルが C D R との顕著な接触を示した 4 9 位及び 6 7 位において、ヒトアミノ酸残基をマウス V L の対応する残基で置換した。マウス V L における 6 7 位の T y r は、C D R 構造の形成に重要であると予測されたが、2 G 1 0 可変領域の三次元モデルの更なる分析は、6 7 位のこの T y r が、抗原結合に影響を及ぼすことなく、ヒトアクセプタ A Y 0 4 3 1 4 6 . 1 V L における対応する位置に位置する残基である S e r で置き換えることができる可能性を示唆した。したがって、潜在的な免疫原性を更に低減するために、ヒトアクセプタ配列における 6 7 位の S e r が維持されている V L 1 に由来する第 2 のヒト化 V L を設計した。

10

【0042】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、モノクローナル抗体、ドメイン抗体 (domain antibody、d A b)、単鎖抗体 (single chain antibody、s c A b)、F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b ') 2 断片、s c F a b 断片、F v 断片、d s F v 断片、単鎖可変断片 (single chain variable fragment、s c F v)、s c F v - F c 断片、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体抗体、ミニボディ、ダイアボディ、二重特異性抗体、及び多重特異性抗体からなる群から選択され得る。

【0043】

本明細書に記載のリンカーは、切断可能、切断不可能、及び親水性又は疎水性であり得る。

20

【0044】

ある特定の実施形態では、切断可能なリンカーは、細胞内又は細胞外条件下で切断可能であり、それによって、活性薬剤が、細胞内環境において抗体構築物-活性薬剤コンジュゲートから放出される。

【0045】

切断可能なリンカーは、細胞内環境 (例えば、リソソーム、エンドソーム、又はカベオラ) に存在する切断剤によって切断され得る。切断可能なリンカーは、例えば、リソソーム又はエンドソームプロテアーゼが挙げられるが、これらに限定されない、細胞内ペプチダーゼ又はプロテアーゼ酵素によって切断される、ペプチジルリンカーであり得る。一般に、ペプチジルリンカーは、少なくとも 2 アミノ酸の長さ又は少なくとも 3 アミノ酸の長さを有する。切断剤としては、カテプシン B、カテプシン D、及びプラスミンを挙げることができ、これらは全て、ジペプチド薬物誘導体を加水分解して、標的細胞において活性薬物を放出することが知られている (例えば、D u b o w c h i k a n d W a l k e r , 1 9 9 9 , P h a r m . T h e r a p e u t i c s 8 3 : 6 7 - 1 2 3 を参照されたい)。最も一般的なものは、抗原発現細胞に存在する酵素によって切断可能なペプチジルリンカーである。例えば、がん組織において高度に発現されるチオール依存性プロテアーゼカテプシン-B によって切断可能なペプチジルリンカー (例えば、P h e - L e u 又は G l y - P h e - L e u - G l y リンカー) が使用され得る。これらのリンカーの他の例は、例えば、米国特許第 6 , 2 1 4 , 3 4 5 号に記載されている。加えて、細胞内プロテアーゼによって切断可能なペプチジルリンカーは、例えば、V a l - C i t リンカー、P h e - L y s リンカー (例えば、V a l - C i t リンカーを使用するドキソルビシンの合成について記載している米国特許第 6 , 2 1 4 , 3 4 5 号を参照されたい)、又は V a l - A l a リンカーであり得る。V a l - C i t リンカー又は V a l - A l a リンカーは、ペンタフルオロフェニル基を含有し得、かつスクシンイミド基又はマレイミド基を含有し得る。あるいは、V a l - C i t リンカー又は V a l - A l a リンカーは、ペンタフルオロフェニル基を含有し得、かつ 4 - アミノ安息香酸 (P A B A) 基及びマレイミド基を含有し得、かつ P A B A 基及びスクシンイミド基を含有し得る。

30

40

【0046】

加えて、切断可能なリンカーは、p H 感受性様式で、すなわち、ある特定の p H 値で容

50

易に加水分解され得る。一般に、pH感受性リンカーは、酸性条件下で加水分解され得る。例えば、リソソーム中で加水分解され得る酸不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、シスーアスコン酸アミド、オルトエステル、アセタール、及びケタール）が使用され得る（例えば、米国特許第5,122,368号、同第5,824,805号、及び同第5,622,929号、並びにDubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123、及びNeville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661を参照されたい）。これらのリンカーは、血液中などの中性pH条件下では比較的安定であるが、リソソームのおよそのpHであるpH5.5又はpH5.0未満では不安定である。加水分解可能なリンカーの例としては、チオエーテルリンカー（例えば、アシルヒドラゾン結合を介して治療剤に付着したチオエーテル）（例えば、米国特許第5,622,929号を参照されたい）が挙げられる。

10

【0047】

また、リンカーは、還元条件下で切断可能である（例えば、ジスルフィドリンカー）。例えば、N-スクシンイミジル-5-アセチルチオアセテート（SATA）、N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオ）プロピオネート（SPDP）、N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオ）ブチレート（SPDB）、及びN-スクシンイミジルーオキシカルボニル-アルファ-メチル-アルファ-（2-ピリジル-チオ）トルエン）-（SMP T）、並びにSPDB及びSMP Tを使用して形成することができるものを含む、様々なジスルフィドリンカー（例えば、Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931、及び米国特許第4,880,935号を参照されたい）。

20

【0048】

加えて、リンカーは、マロネートリンカー（Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93）、マレイミドベンゾイルリンカー（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304）、3'-N-アミド類似体（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12）、β-グルクロニドリリンカー（Jeffery et al., 2006, Bioconj Chem. 17(3):832-40）、又はβ-ガラクトシドリリンカー（Kolodych et al., 2017, Eur J Med Chem. Dec 15;142:376-382）であり得る。

30

【0049】

切断不可能なリンカーは、マレイミドカプロイルリンカーであり得る。マレイミドカプロイルリンカーは、N-マレイミドメチルシクロヘキサン-1-カルボキシレートを含み得る。マレイミドカプロイルリンカーは、スクシンイミド基を含有し得る。マレイミドカプロイルリンカーは、ペンタフルオロフェニル基を含有し得る。リンカーは、マレイミド基と1つ以上のポリエチレングリコール分子との組み合わせであり得る。リンカーは、マレイミドカプロイル基と1つ以上のポリエチレングリコール分子との組み合わせであり得る。リンカーは、マレイミド-PEG4リンカーであり得る。リンカーは、スクシンイミド基を含有するマレイミドカプロイルリンカーと、1つ以上のポリエチレングリコール分子との組み合わせであり得る。リンカーは、ペンタフルオロフェニル基と、1つ以上のポリエチレングリコール分子を含有するマレイミドカプロイルリンカーとの組み合わせであり得る。リンカーは、ポリエチレングリコール分子に連結されたマレイミドを含有し得、ポリエチレングリコールが、より高いリンカー柔軟性を可能にするか、又はより長いリンカーが使用されることを可能にする。リンカーは、（マレイミドカプロイル）-（バリニシトルリン）-（パラ-アミノベンジルオキシカルボニル）リンカーであり得る。

40

【0050】

ある特定の実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカーであり得る。

【0051】

50

ある特定の実施形態では、リンカーは、プロテアーゼ切断可能リンカー、酸切断可能リンカー、ジスルフィドリンカー、自壊性リンカー若しくは自己安定化リンカー、マロネートリンカー、マレイミドベンゾイルリンカー、3'-N-アミド類似体、β-グルクロニドリンカー、又はβ-ガラクトシドリンカーであり得る。

【0052】

ある特定の実施形態では、プロテアーゼ切断可能リンカーは、チオール反応性スペーサー又はジペプチドを含み得、より具体的には、プロテアーゼ切断可能リンカーは、チオール反応性マレイミドカプロイルスペーサー、バリナーシトルリンジペプチド、又はp-アミノベンジルオキシカルボニルスペーサーを含み得る。

【0053】

ある特定の実施形態では、酸切断可能リンカーは、ヒドラジンリンカー又は四級アンモニウムリンカーであり得る。

【0054】

例示的な抗体薬物コンジュゲートは、米国特許第10,583,197号、同第9,993,568号、同第9,951,072号、同第9,919,057号、同第9,669,107号、同第11,413,353号、同第11,173,214号、同第11,167,040号、同第10,980,890号、同第10,583,197号、同第10,383,949号、同第10,273,235号、同第10,183,997号、及び同第10,118,965号に開示されており、これらの各々の内容は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。

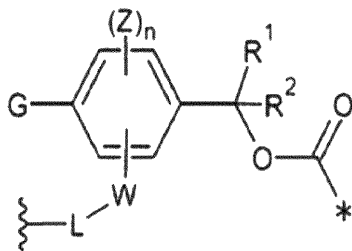
【0055】

ある特定の実施形態では、リンカーは、一般式IIの構造を有し得る。

【0056】

【化1】

[一般式II]



式中、一般式IIにおいて、

波記号が、ヒトTRO2に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片に連結される部位であり、

*が、活性薬剤に連結される部位であり、

Gが、グルクロン酸部分又は

【0057】

10

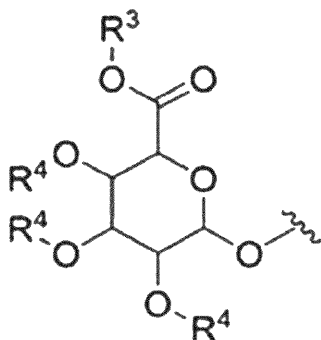
20

30

40

50

【化 2】



10

であり、 R^3 が、水素又はカルボキシル保護基であり、 R^4 の各々が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基であり、

R^1 及び R^2 が、各々独立して、水素、 C_1-8 アルキル、又は C_3-8 シクロアルキルであり、

W が、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $-P(O)R''NR'$ 、 $-SONR'-$ 、又は $-PO_2NR'-$ であり、C、S、又は P が、フェニル環に直接結合しており、 R' 及び R'' が、各々独立して、水素、 C_1-8 アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 C_1-8 アルコキシ、 C_1-8 アルキルチオ、モノ-若しくはジ- C_1-8 アルキルアミノ、 C_3-20 ヘテロアリール、又は C_6-20 アリールであり、

20

Z が、独立して、水素、 C_1-8 アルキル、ハロゲン、シアノ、又はニトロであり、
n が、0～3 であり、

L が、以下の A) 又は B) から選択されるいずれか 1 つである：

A) 以下のうちの少なくとも 1 つを満たす、 C_1-50 アルキレン又は 1～50 員ヘテロアルキレン：

(i) L が、1 つ以上の不飽和結合を含む、

(ii) L における 2 つの原子が、二価置換基で置換されており、ヘテロアリーレンが完成する、

(iii) L が、1～50 員ヘテロアルキレンである、

(iv) アルキレンが、少なくとも 1 つの C_1-20 アルキルで置換されている、及び

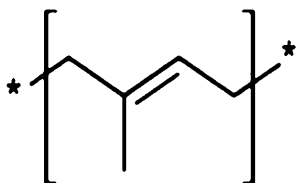
30

B) イソプレノイドトランスフェラーゼによって認識されることができ、以下の一般式 III における少なくとも 1 つのイソプレニル誘導体単位を含む：

【0058】

【化 3】

[化学式 III]



40

【0059】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、一般式 III a の構造を有し得る。

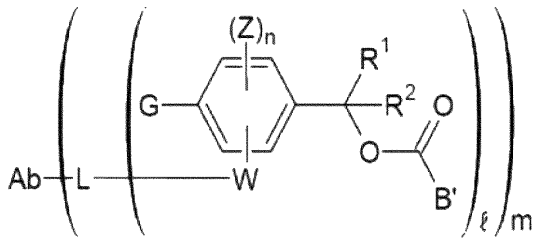
[一般式 III a]

【0060】

50

【化 4】

[一般式IIa]



10

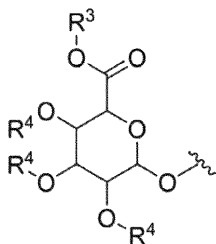
式中、

各 B' が、活性薬剤であり、

各 G が、独立して、グルクロン酸部分又は

【0061】

【化 5】



20

であり、

R³ が、水素又はカルボキシル保護基であり、各 R⁴ が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基であり、R¹ 及び R² が、各々独立して、水素、C₁ - 8 アルキル、又は C₃ - 8 シクロアルキルであり、W が、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-SO₂NR'-、-P(O)R''NR'、-SONR'-、又は -₂PNCR'-であり、C、S、又は P が、式 II a のフェニル環に直接結合しており、R' 及び R'' が、各々独立して、水素、C₁ - 8 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₁ - 8 アルコキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、モノ-若しくはジ-C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 20 ヘテロアリール、又は C₆ - 20 アリールであり、各 Z が、独立して、水素、C₁ - 8 アルキル、ハロゲン、シアノ、又はニトロであり、

n が、0、1、2、又は 3 であり、

L が、

A) C₁ - 50 アルキレン若しくは C₁ - 50 ヘテロアルキレンを含み、

(i) 1 つ以上の不飽和結合

(ii) ヘテロアリーレンを含むか、若しくは

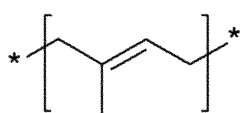
(iii) 少なくとも 1 つの C₁ - 20 アルキルで置換されているか、又は

B) 一般式 II I によって表される構造を有する少なくとも 1 つのイソプレニル基を含み、

【0062】

【化 6】

[一般式III]



50

し及びmが、各々独立して、1～20である。

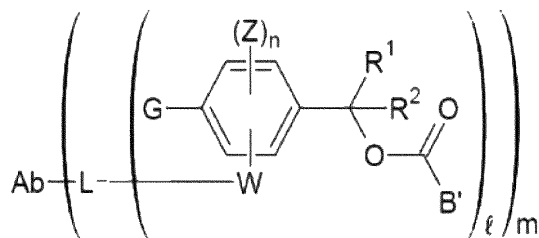
【0063】

本開示はまた、以下の一般式IIaによって表されるコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を提供し、

【0064】

【化7】

[一般式IIa]



10

式中、

Abが、抗TROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、別名TACSTD2）抗体又はその抗原結合断片であり、

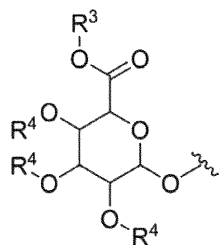
各B'が、活性薬剤であり、

各Gが、独立して、グルクロン酸部分又は

20

【0065】

【化8】



30

であり、

R³が、水素又はカルボキシル保護基であり、

各R⁴が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基であり、

R¹及びR²が、各々独立して、水素、C₁–8アルキル、又はC₃–8シクロアルキルであり、

Wが、–C(O)–、–C(O)NR'–、–C(O)O–、–SO₂NR'–、–P(O)R''NR'、–SONR'–、又は–₂FNCR'–であり、C、S、又はPが、式IIaのフェニル環に直接結合しており、

R'及びR''が、各々独立して、水素、C₁–8アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₁–8アルコキシ、C₁–8アルキルチオ、モノー若しくはジ–C₁–8アルキルアミノ、C₃–20ヘテロアリール、又はC₆–20アリールであり、

40

各Zが、独立して、水素、C₁–8アルキル、ハロゲン、シアノ、又はニトロであり、nが、0、1、2、又は3であり、

Lが、

A) C₁–50アルキレン若しくはC₁–50ヘテロアルキレンを含み、

(i) 1つ以上の不飽和結合

(ii) ヘテロアリーレンを含むか、若しくは

(iii) 少なくとも1つのC₁–20アルキルで置換されているか、又は

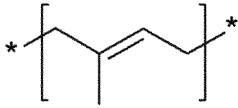
B) 一般式IIaによって表される構造を有する少なくとも1つのイソプレニル基を含み、

50

【 0 0 6 6 】

【 化 9 】

〔一般式III〕



し及びmが、各々独立して、1～20である。

【 0 0 6 7 】

この構造に関する追加のコンジュゲート、並びに詳細な調製方法は、米国特許第9,919,057号、同第9,993,568号、同第10,980,890号、及び同第11,413,353号に開示されており、これらの各々の内容が、参照により本明細書に完全に組み込まれる。

【 0 0 6 8 】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域と、軽鎖可変領域と、を含み、

重鎖可変領域が、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、及び配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3を含み、

軽鎖可変領域が、配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【 0 0 6 9 】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、

配列番号15若しくは20のアミノ酸配列、

配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15若しくは20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列、又は

配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号15若しくは20のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域を含む。

【 0 0 7 0 】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、

配列番号16のアミノ酸配列、

配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列、又は

配列番号9のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を維持しながら、配列番号16のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、軽鎖可変領域を含む。

【 0 0 7 1 】

ある特定の実施態様では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む。

【 0 0 7 2 】

ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。ある特定の実施態様では、ヒト化抗体は、

(i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレ

ームワーク領域であって、可変重鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 27F、T 30S、V 37L、M 48I、G 49A、I 70L、及びR 72Vのうちの1つ以上を含む、可変重鎖フレームワーク領域と、

(ii) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域であって、可変軽鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y 49Sを含む、可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む。

【0073】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、モノクローナル抗体、ドメイン抗体 (dAb)、単鎖抗体 (scAb)、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、scFab断片、Fv断片、dsFv断片、単鎖可変断片 (scFv)、scFv-Fc断片、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体抗体、ミニボディ、ダイアボディ、二重特異性抗体、及び多重特異性抗体から選択される。

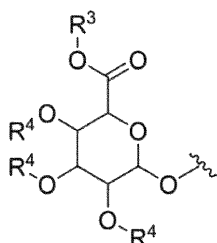
10

【0074】

ある特定の好ましい実施形態では、各Gは、

【0075】

【化10】



20

である。

【0076】

ある特定の実施形態では、R¹及びR²は、各々水素である。

【0077】

ある特定の実施形態では、R³は、水素である。

【0078】

ある特定の実施形態では、各R⁴は、ヒドロキシル保護基である。

30

【0079】

ある特定の実施形態では、nは、0である。

【0080】

ある特定の好ましい実施形態では、各Wは、-C(O)NR'であり、更に、Cが、式IIaのフェニル環に直接結合しており、NR'が、Lに結合している。

【0081】

ある特定の実施形態では、各R⁴は、独立して、水素である。

【0082】

ある特定の実施形態では、R¹及びR²は、各々水素であり、

40

nは、0であり、

各Wは、-C(O)NR'であり、Cは、式IIaのフェニル環に直接結合しており、R'は、水素、C₁-8アルキル、C₃-8シクロアルキル、C₁-8アルコキシ、C₁-8アルキルチオ、モノ-若しくはジ- C₁-8アルキルアミノ、C₃-20ヘテロアリール、又はC₆-20アリールであり、式中、NR'が、Lに結合している。

【0083】

ある特定の実施形態では、Lは、窒素含有1~50員ヘテロアルキレンを含む。

【0084】

ある特定の実施形態では、Lは、親水性アミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、Wは、親水性アミノ酸の2つ以上の原子を含み、Wの窒素は、親水性アミノ酸のカルボニル

50

とペプチド結合を形成する。

【0085】

ある特定の実施形態では、Lは、窒素含有1～50員ヘテロアルキレンであり、リンカーは、親水性アミノ酸の2つ以上の原子を含み、
窒素は、親水性アミノ酸のカルボニルとペプチド結合を形成する。

【0086】

ある特定の実施形態では、Lは、チオエーテル結合によって抗体に共有結合され、チオエーテル結合は、抗体のシステインの硫黄原子を含む。

【0087】

ある特定の実施形態では、抗体は、抗体のC末端にイソプレノイドトランスフェラーゼによって認識可能なアミノ酸モチーフを含み、
チオエーテル結合は、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む。

【0088】

ある特定の実施形態では、アミノ酸モチーフは、CYYX配列を有し、更に、式中、
Cが、システインであり、
Yが、脂肪族アミノ酸であり、
Xが、グルタミン、グルタミン酸、セリン、システイン、メチオニン、アラニン、及びロイシンから選択され、
チオエーテル結合が、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む。

【0089】

ある特定の実施形態では、アミノ酸モチーフは、CYYX配列を有し、更に、式中、
Yが、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、及びバリンから選択される。

【0090】

ある特定の好ましい実施形態では、アミノ酸モチーフは、CVIM配列（配列番号24）又はCVLL配列（配列番号25）を有する。

【0091】

ある特定の実施形態では、アミノ酸モチーフに先行する1～20個のアミノ酸のうち少なくとも1つは、グリシンである。

【0092】

ある特定の好ましい実施形態では、Lは、C末端にGGGGGGGCVIMのアミノ酸配列（配列番号22）を含む。

【0093】

ある特定の実施形態では、Lは、C₁₋₅₀ヘテロアルキレンを含む。

【0094】

ある特定の好ましい実施形態では、Lは、オキシムを含む。ある特定の実施形態では、オキシムの酸素原子は、Wに連結されたLの側にあり、オキシムの炭素原子は、Abに連結されたLの側にある。ある特定の実施形態では、オキシムの炭素原子は、Wに連結されたLの側にあり、オキシムの酸素原子は、Abに連結されたLの側にある。

【0095】

ある特定の実施形態では、Lは、オキシムを含有するC₁₋₅₀ヘテロアルキレンであり、

オキシムの酸素原子は、Wに連結されたLの側にあり、
オキシムの炭素原子は、Abに連結されたLの側にあるか、又は
オキシムの炭素原子は、Wに連結されたLの側にあり、かつ
オキシムの酸素原子は、Abに連結されたLの側にある。

【0096】

ある特定の好ましい実施形態実施形態では、Lは、オキシムを含み、少なくとも1つのイソプレニル単位は、オキシムをAbに共有結合させる（例えば、少なくとも1つのイソプレニル単位は、オキシムをAbに直接又は間接的に結合させる）。

【0097】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態では、Lは、一般式VII又は一般式IXによって表される接続単位を含み、

[一般式VII]



[化学式IX]



Vが、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $-C(O)NR^{22}-$ 、 $-NR^{23}C(O)-$ 、 $-NR^{24}SO_2-$ 、又は $-SO_2NR^{25}-$ であり、

Xが、 $-O-$ 、 C_{1-8} アルキレン、又は $-NR^{21}-$ であり、

$R^{21} \sim R^{25}$ が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{6-20} アリール、又は C_{1-6} アルキル $-C_{3-20}$ ヘテロアリールであり、

rが、0～10であり、

pが、0～10であり、

qが、1～20であり、

wが、1～20である。

[0098]

ある特定の実施形態では、qは、1～10である。

[0099]

ある特定の実施形態では、rは、1又は2である。

[0100]

ある特定の実施形態では、pは、1又は2である。

[0101]

ある特定の実施形態では、Vは、 $-O-$ である。

[0102]

ある特定の実施形態では、qは、1～10であり、

r及びpは、各々1又は2であり、

Vは、 $-O-$ である。

[0103]

ある特定の実施形態では、Xは、 $-O-$ である。

[0104]

ある特定の実施形態では、wは、1～10である。

[0105]

ある特定の実施形態では、式中、

Xが、 $-O-$ であり、

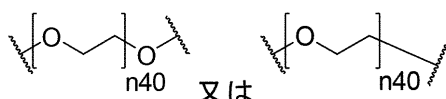
wが、1～10である。

[0106]

ある特定の好ましい実施形態では、Lは、

[0107]

[化11]



を含み、式中、n40が、1～10、好ましくは少なくとも2である。

[0108]

ある特定の実施形態では、Lは、オキシムを含み、少なくとも1つのポリエチレングリコール単位は、オキシムを活性薬剤に共有結合させる。

[0109]

ある特定の実施形態では、Lは、アルキンとアジドとの間、又はアルデヒド若しくはケトン基とヒドラジン若しくはヒドロキシルアミンとの間の反応によって形成される結合単

位を含む。

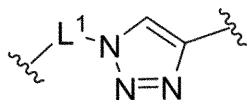
【0110】

ある特定の実施形態では、Lは、以下の一般式IVa、IVb、IVc、IVd、又はIVeによって表される結合単位を更に含み、

【0111】

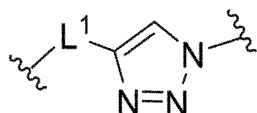
【化12】

[一般式IVa]

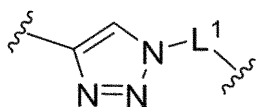


10

[一般式IVb]

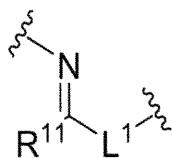


[一般式IVc]



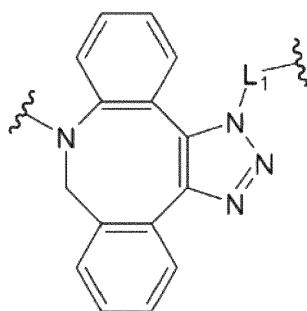
20

[一般式IVd]



[一般式IVe]

30



式中、

L₁及びL₂が、各々独立して、単結合又はC₁－30アルキレンであり、

40

R₁₁が、水素又はC₁－10アルキルである。

【0112】

ある特定の実施形態では、L₁及びL₂は、各々独立して、単結合、C₁₁アルキレン、又はC₁₂アルキレンである。

【0113】

ある特定の実施形態では、イソプレノイドトランスフェラーゼは、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ (farnesyl protein transferase、F T a s e) 又はゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ (geranylgeranyl transferase、G G T a s e) である。

【0114】

50

ある特定の実施形態では、Lは、分岐しており、かつ

i) 一次リンカーによって抗体に共有結合的にカップリングされた分岐単位、

ii) 第1の分岐であって、第1の活性薬剤が、二次リンカー及び切断基によって分岐単位に共有結合的にカップリングされている、第1の分岐、並びに

iii) 第2の分岐であって、

a) 第2の活性薬剤が、二次リンカー及び切断基によって分岐単位に共有結合的にカップリングされているか、又は

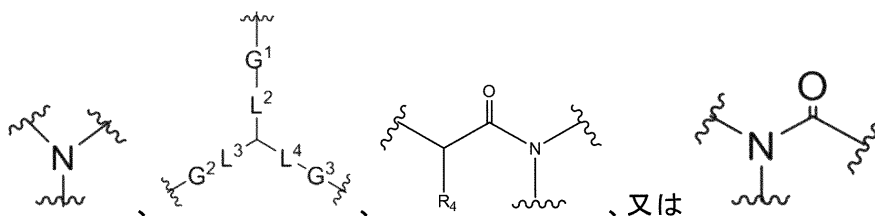
b) ポリエチレングリコール部分が、分岐単位に共有結合的にカップリングされている、第2の分岐を含む。

【0115】

ある特定の実施形態では、分岐単位は、

【0116】

【化13】



10

20

によって表される構造を有し、式中、

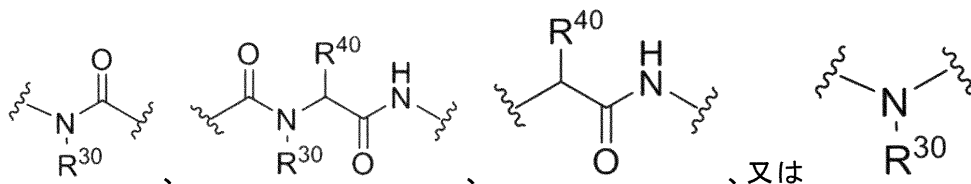
L²、L³、及びL⁴が、各々独立して、結合又は-C_nH_{2n}-であり、

nが、1~30であり、

G¹、G²、及びG³が、各々独立して、結合、

【0117】

【化14】



30

を表し、

R³⁰が、水素又はC₁₋₃₀アルキルであり、

R⁴⁰が、水素又はL⁵-COOR₆であり、

L⁵が、結合又は-C_{n'}H_{2n'}-であり、

n'が、1~10であり、

R₆が、水素又はC₁₋₃₀アルキルである。

【0118】

ある特定の好ましい実施形態では、切断基は、標的細胞において切断可能であり、1つ以上の活性薬剤を放出することが可能である。

40

【0119】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの分岐リンカーが、Abに共有結合的にカップリングされており、

少なくとも2つの活性薬剤が、分岐リンカーに共有結合的にカップリングされている。ある特定の実施形態では、1つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている。ある特定の実施形態では、2つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている。ある特定の実施形態では、3つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている。ある特定の実施形態では、4つの分岐リンカーが、Abにカップリングされている。ある特定の実施形態では、各分岐リンカーは、2つの活性薬剤にカップリングされている。ある特定の実施

50

形態では、コンジュゲートは、少なくとも2つの異なる活性薬剤を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの分岐リンカーは、2つの異なる活性薬剤にカップリングされている。

【0120】

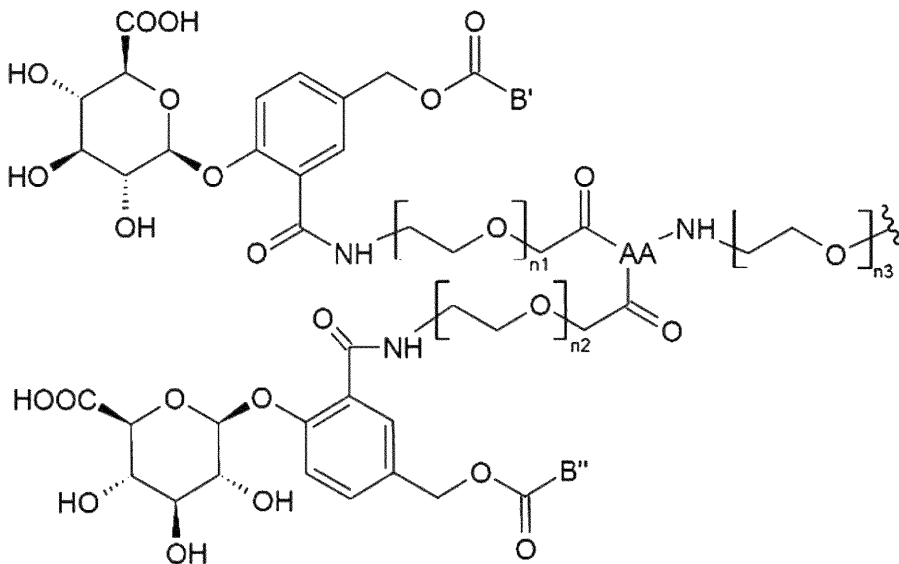
ある特定の実施形態では、分岐単位は、窒素原子である。他の実施形態では、分岐単位は、アミドであり、一次リンカーは、アミドのカルボニルを含む。更に他の実施形態では、分岐単位は、アミドであり、二次リンカーは、アミドのカルボニルを含む。ある特定の好ましい実施形態では、分岐単位は、リジンである。

【0121】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、以下によって表される構造：

【0122】

【化15】



又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

B' 及び B'' が、各々活性薬剤であり、

n1 ~ n3 が、各々独立して、0 ~ 30 であり、

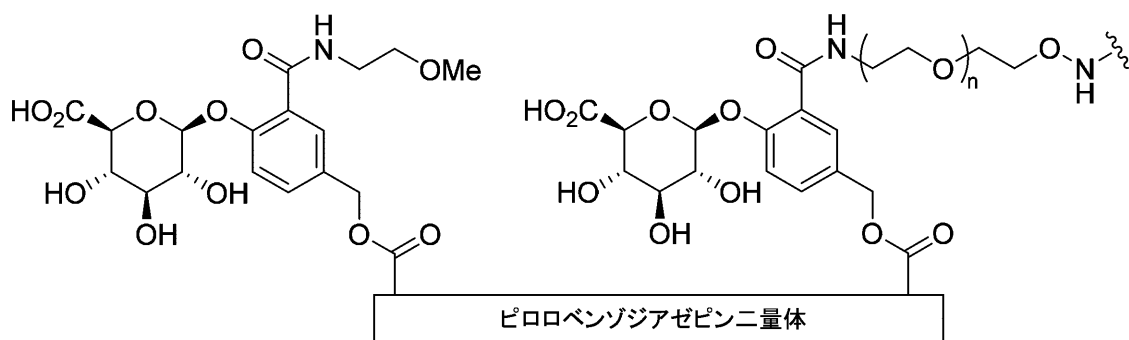
AA が、アミノ酸基である。

【0123】

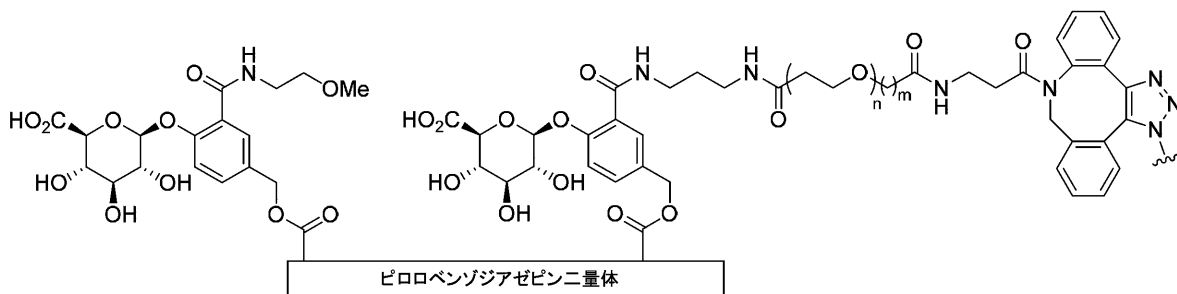
ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、以下によって表される構造、又はその薬学的に許容される塩を含み、

【0124】

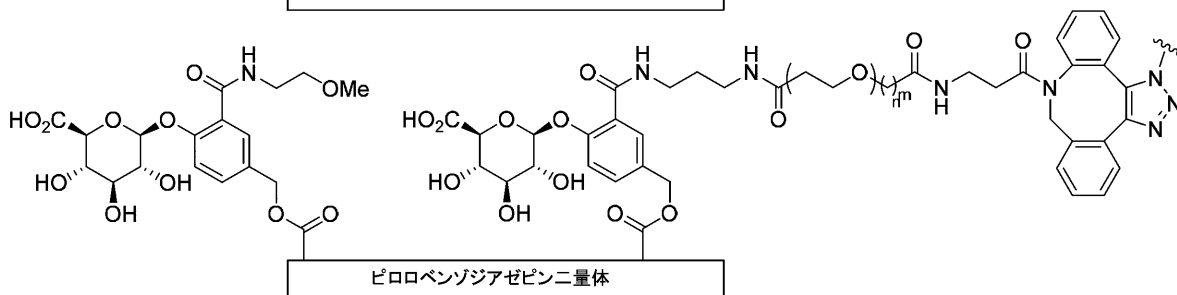
【化 1 6】



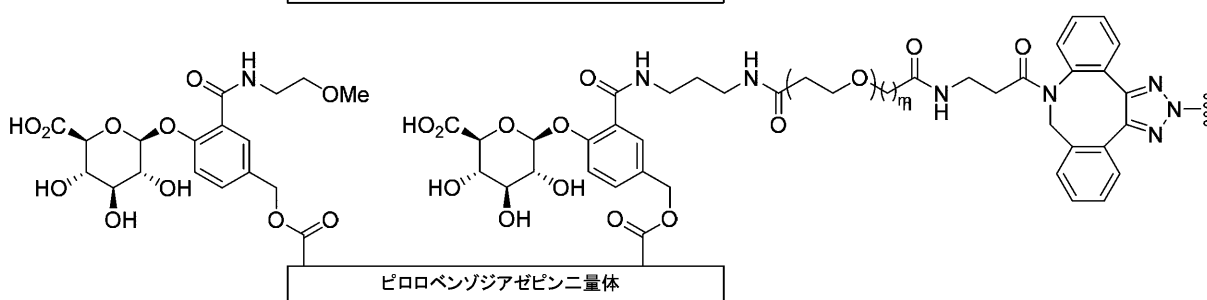
10



20



30



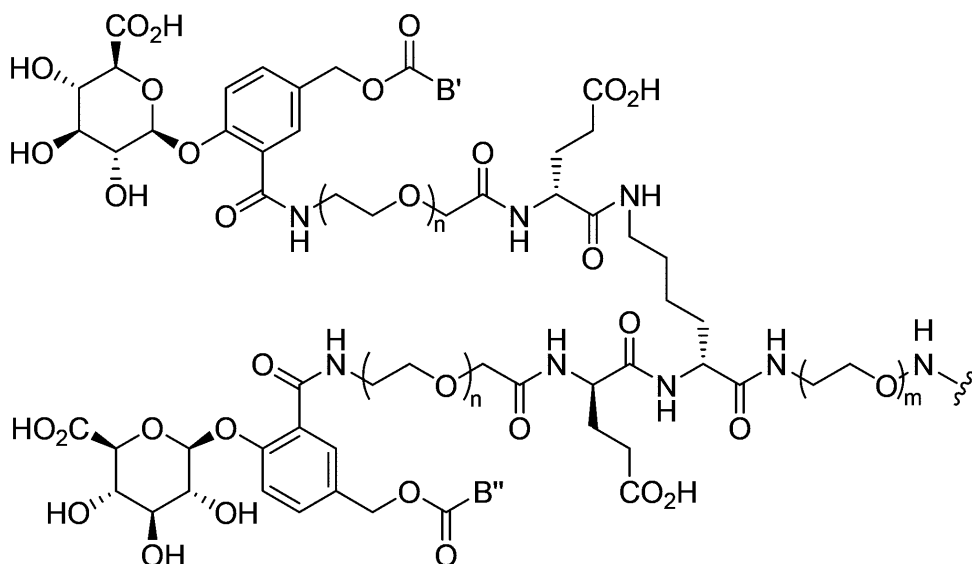
、又は

【 0 1 2 5 】

40

50

【化 1 7】



10

式中、 B' 及び B'' が、互いに同一であるか若しくは異なる活性薬剤、
 ピロロベンゾジアゼピン二量体、例えば、式 I I I の化合物、
 m 及び n が、各々独立して、0～30を指す、
 又はその薬学的に許容される塩を指す。

20

【0 1 2 6】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、

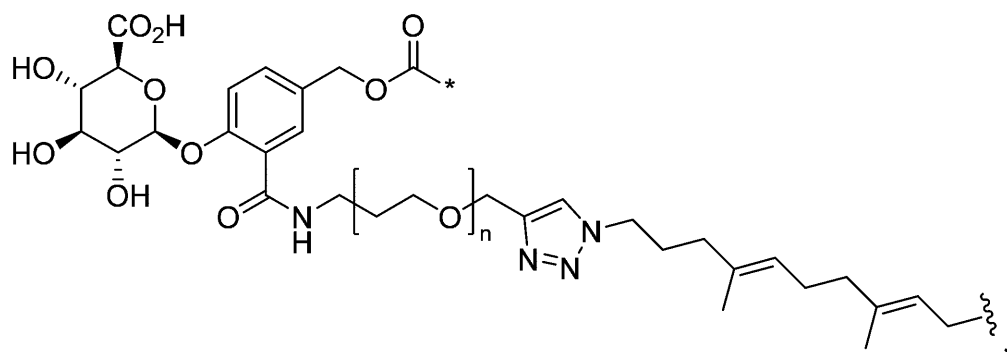
【0 1 2 7】

30

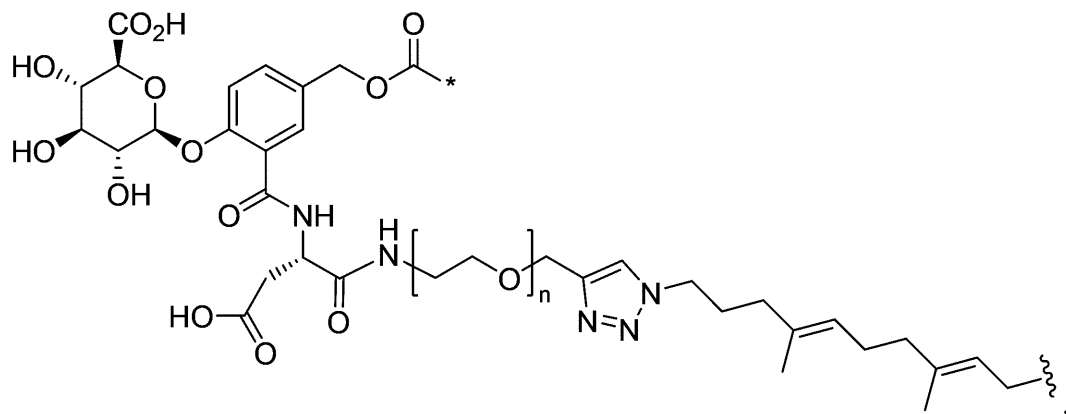
40

50

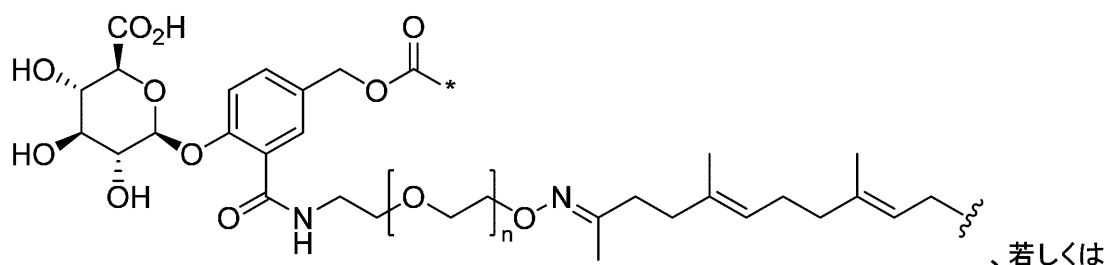
【化 1 8】



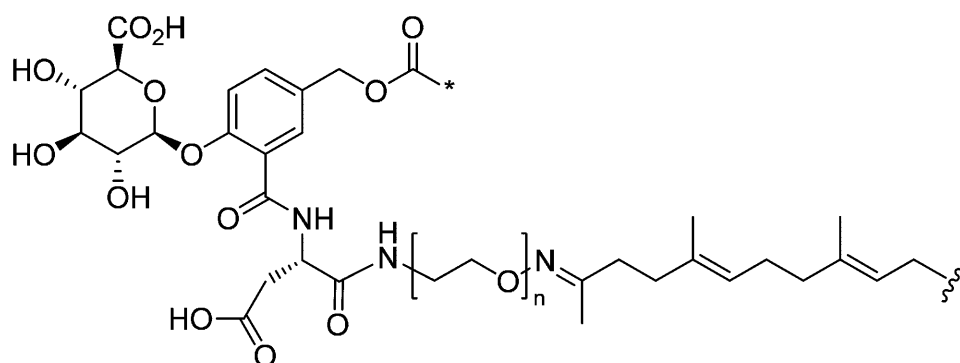
10



20



30



40

によって表される構造、又はそれらの薬学的に許容される塩を含み、式中、波記号が、抗体構築物の結合部位を表し、*が、活性薬剤の結合部位を表し、nが、0～20である。

【0 1 2 8】

ある特定の実施形態では、抗体-薬物コンジュゲートの第1のリンカーは、1～100個の炭素原子、好ましくは1～50個の炭素原子を有するアルキレンを含むか、又はアルキレンは、少なくとも1つの不飽和結合を含み、アルキレンは、少なくとも1つのヘテロアリーレンを含み、アルキレンの炭素原子は、窒素(N)、酸素(O)、及び硫黄(S)から選択される1つ以上のヘテロ原子で置換されるか、又はアルキレンは、1～20個の炭素原子を有する1つ以上のアルキルで更に置換される。

【0 1 2 9】

50

ある特定の実施形態では、アルキレンの少なくとも1つの炭素原子は、窒素で置換され、第1のリンカーは、親水性アミノ酸の少なくとも2つの原子を含み、窒素は、親水性アミノ酸の主鎖カルボニルと共にペプチド結合を形成する。親水性アミノ酸は、例えば、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、プロリン、セリン、又はスレオニンであり得る。

【0130】

ある特定の実施形態では、抗体-活性薬剤の分岐リンカーは、水溶液中で中性pHの電荷を担持する部分を有する側鎖を有するアミノ酸、好ましくはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、又はオルニチンを含む。アミノ酸は、分岐リンカー上のどこに位置してもよい。例えば、分岐リンカーのオキシムは、分岐リンカーのポリエチレングリコール単位に共有結合され得る。あるいは又は加えて、これらのアミノ酸は、第2のリンカー中に、任意選択で各第2のリンカー内に存在してもよい。

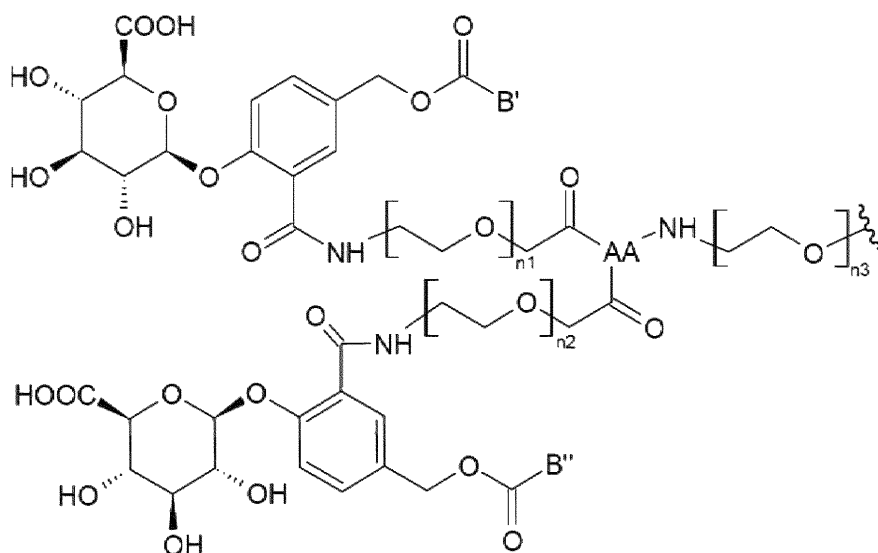
10

【0131】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、以下によって表される構造：

【0132】

【化19】



20

30

又はその薬学的に許容される塩を含み、
式中、B'及びB''が、各々活性薬剤であり、
n1～n3が、各々独立して、0～30を指し、
AAが、アミノ酸基を指す。

【0133】

ある特定の実施形態では、AAは、1つ以上のアミノ酸が結合しているアミノ酸基を指す。

【0134】

40

ある特定の実施形態では、i) リンカーは、複数のアミノ酸のペプチド配列を含み、i) 少なくとも2つの活性薬剤は、アミノ酸の側鎖に共有結合している。

【0135】

ある特定の実施形態では、アミノ酸基は、1～20個のアミノ酸の主鎖連結又は側鎖連結による基である。

【0136】

ある特定の実施形態では、アミノ酸基は、1～20個のアルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、プロリン、セリン、又はスレオニン残基の主鎖連結又は側鎖連結による基である。

【0137】

50

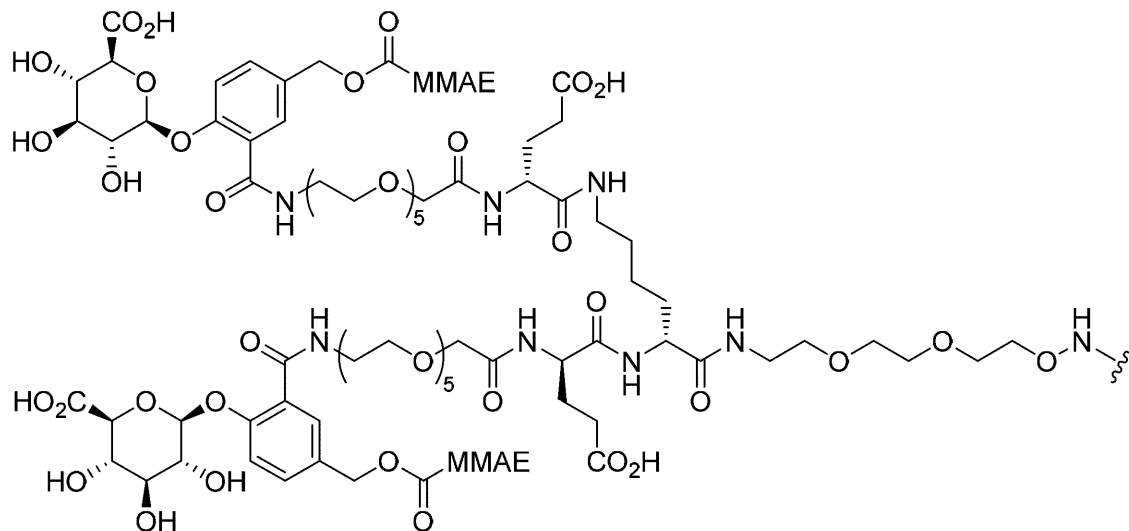
【 0 1 3 8 】

【 0 1 3 9 】

【 0 1 4 0 】

【 0 1 4 1 】

【化 2 0】



【 0 1 4 2 】

【 0 1 4 3 】

【 0 1 4 4 】

【 0 1 4 5 】

【 0 1 4 6 】

(a) エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スーテント、レトロゾール、
 ×シル酸イマチニブ、PTK787/ZK 222584、オキサリプラチン、5-フル
 オロウラシル、ロイコボリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニ
 ブ、ゲフィチニブ、AG1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、ブス

ルファン、インブrosulfan、ピposulfan、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ (meturedopa)、ウレドパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリメチロールメラミン、プラタシン、プラタシノン、カンプトテシン、トポテカン、ブリオスタチン、カリストアチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼレシン (carzelesin)、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エロイテロビン、パンクラチスタチン、サルコジクチン (sarcodictyin)、スポンギスタチン、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベムビシン (novembichin)、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムヌスチン (ranimnustine)、カリケアミシン、カリケアミシガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ダイネミシン、ダイネミシンA、クロドロン酸、エスペラミシン、ネオカルジノスタチン発色団、アクラシノミシン (aclacinomysins)、アクチノマイシン、アントリマイシン (antrmycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン (carabycin)、カルニノマイシン (carninomycin)、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン (dactinomycin)、ダウノルビシン、デトルブシン (detorubucin)、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン、モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、リボソームドキシソルビシン、デオキシドキシソルビシン、エ 20
ピルビシン、エソルビシン、マルセロマイシン、ミトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、クエラマイシン (quelamycin)、ロドルビシン、ストレプトミグリン (streptomigrin)、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン (zinostatin)、ゾルビシン、5-フルオロウラシル、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン (pteropterin)、トリメトレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チグアニン (thiguanine)、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、カルステロン、ドロモスタノロン、プロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチ 30
ミド、ミトタン、トリロスタン、フォリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレプリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル (bestrabucil)、ピサントレン、エダトラキサート (edatraxate)、デフォファミン、デメコルシン、ジアジクオン、エルホルニチン (elfornithine)、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レンチナン、ロニダイニン (lonidainine)、マイタンシン、アンサミトシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモル (mopidanmol)、ニトラエリン (nitraerine)、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリサッカリド-k、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、 40
トリアジクオン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2トキシン、ベラクリン (verracurin) A、ロリジンA、アングイジン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、ガシトシン (gacytosine)、アラビノシド、シクロホスファミド、チオテパ、パクリタキセル、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤、ドセタキセル、クロラムブシル、ゲミシタビン (gemcitabine)、6-チオグアニン、メルカプトプリン、シスプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、白金、エトポシド、イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロン酸、CPT-11、トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチロールニチン、レチノール酸、カペシタビン、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは酸； 50

(b) モノカイン、リンホカイン、従来のポリペプチドホルモン、副甲状腺ホルモン、チロキシン、レラキシン、プロレラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝成長因子 線維芽細胞成長因子、プロラクチン、胎盤ラクトゲン、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミューラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒビン、アクチビン、血管内皮成長因子、トロンボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、コロニー刺激因子 (colony stimulating factor、CSF)、マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、顆粒球-CSF、インターロイキン (IL)、IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、腫瘍壊死因子、ポリペプチド因子、LIF、キットリガンド、又はそれらの組み合わせ；

10

(c) ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、中心移動毒素 (decentretoxin)、コレラ毒素、アマニチン、 α -アマニチン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン誘導体、インドリノベンゾジアゼピン、ピリジノベンゾジアゼピン、テトロドトキシン、プレボトキシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、アウリスタチン、ツブリシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、カリケアマイシン、ダウノマイシン、ドキソルビシン、メトトレキサート、ビンデシン、SG2285、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、アウリスタチン、クリプトフィシン、カンプトテシン、リゾキシシン誘導体、CC-1065、CC-1065、類似体又は誘導体、デュオカルマイシン、エンジン抗体、エスペラマイシン、エポチロン、トキシイド、又はそれらの組み合わせ；

20

(d) 親和性リガンドであって、親和性リガンドが、基質、阻害剤、活性薬剤、神経伝達物質、放射性同位体、又はそれらの組み合わせである、親和性リガンド；

(e) 放射性標識、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビジン、ジオキシゲニン、ハプテン、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する核酸分子、又はそれらの組み合わせ；

(f) 免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、又はそれらの組み合わせ；

(g) タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、又はトレミフェン；

30

(h) 4-(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レトロゾール、又はアナストロゾール；

(i) フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、又はトキシサシタピン；

(j) アロマターゼ阻害剤；

(k) プロテインキナーゼ阻害剤；

(l) 脂質キナーゼ阻害剤；

(m) アンチセンスオリゴヌクレオチド；

40

(n) リボザイム；

(o) ワクチン；及び

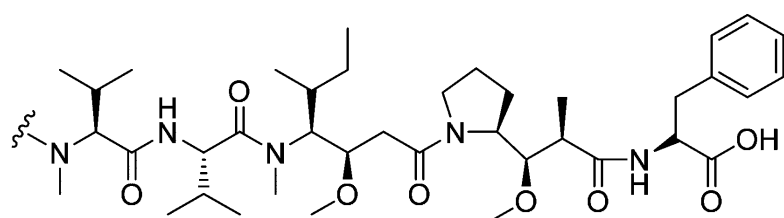
(p) 抗血管新生剤。

【0147】

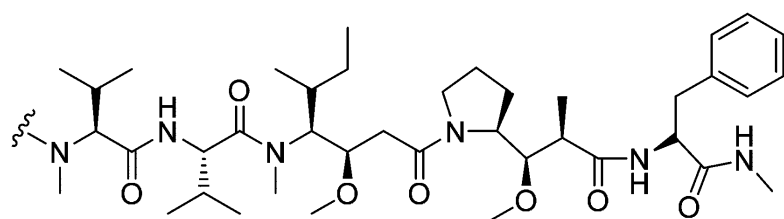
ある特定の実施形態では、活性薬剤は、

【0148】

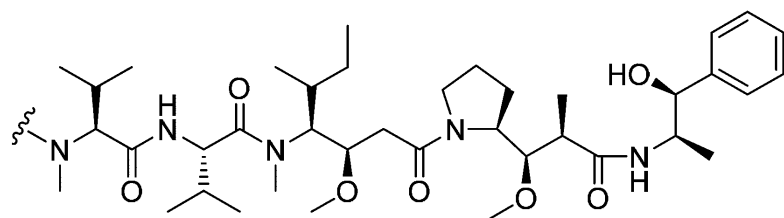
【化 2 1】



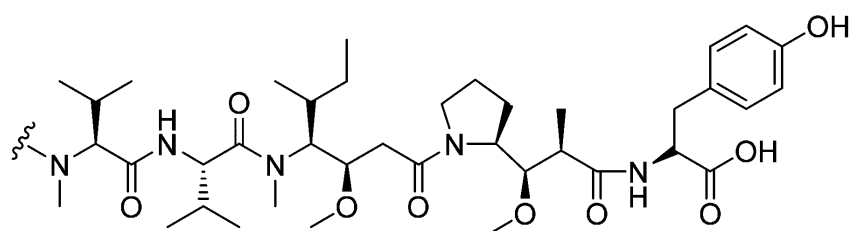
10



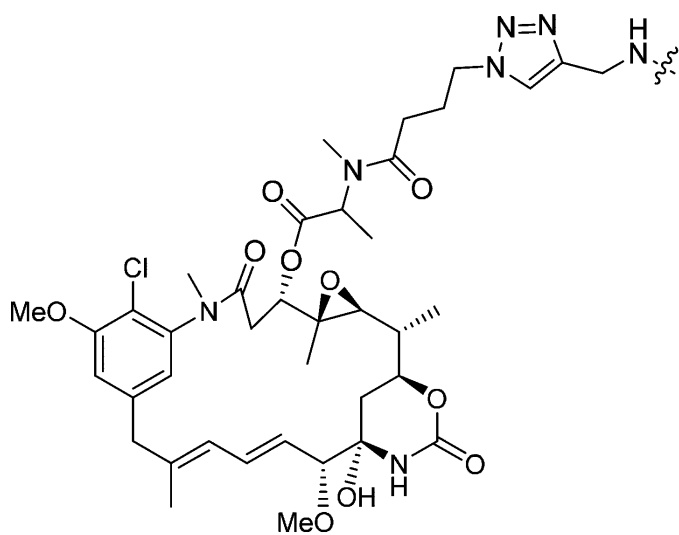
20



30



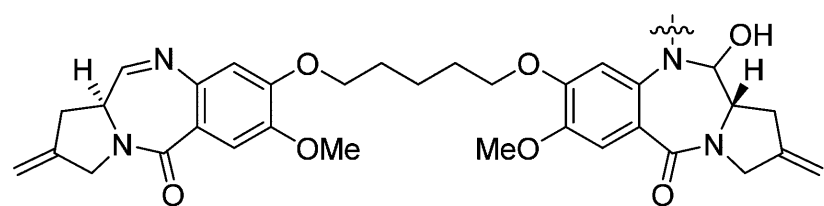
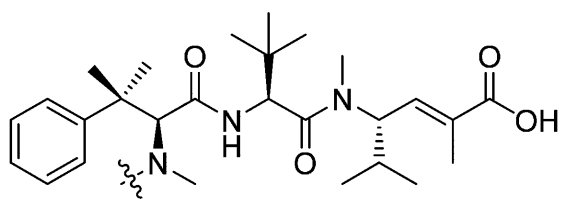
40



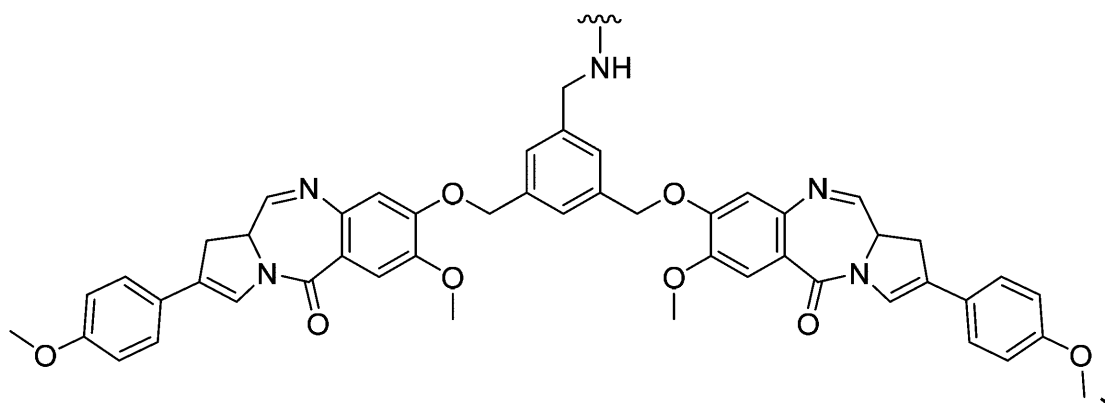
【 0 1 4 9】

50

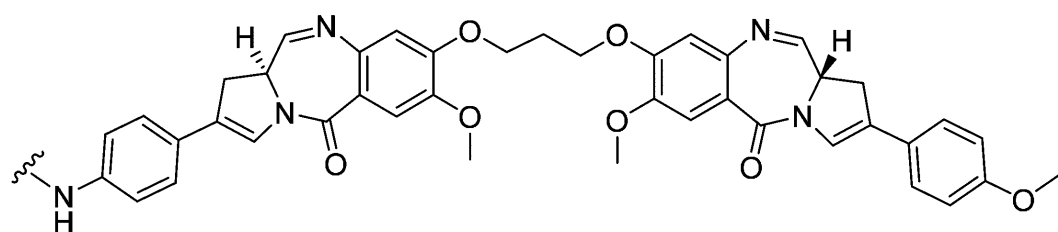
【化 2 2】



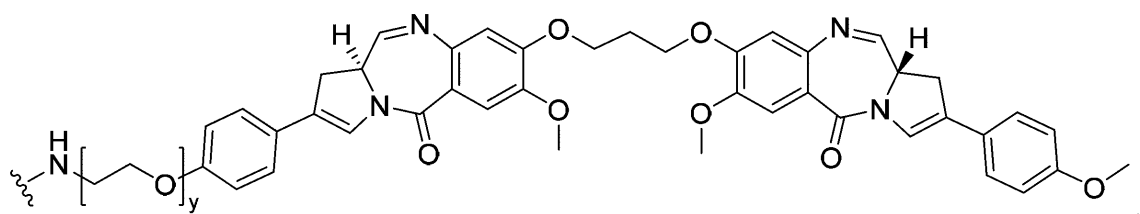
10



20



30

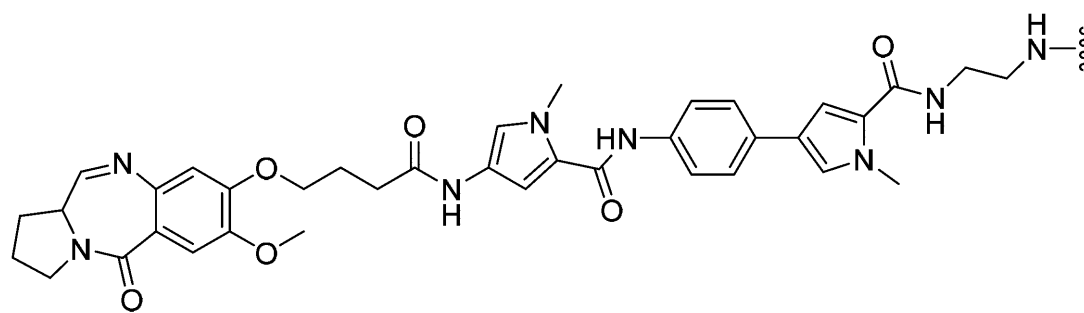


【 0 1 5 0】

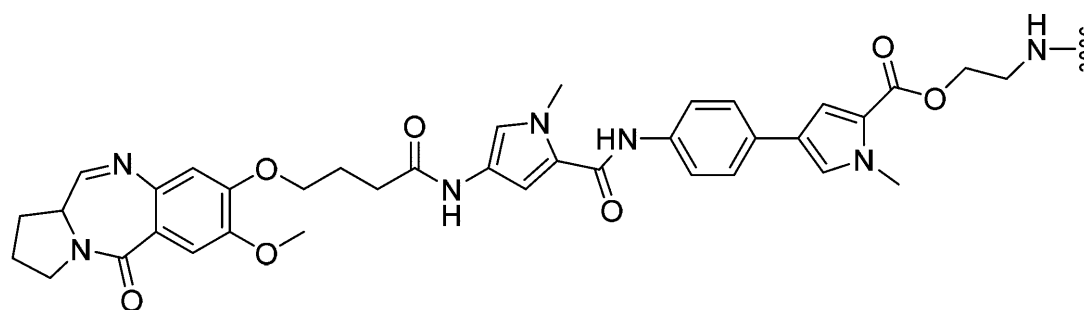
40

50

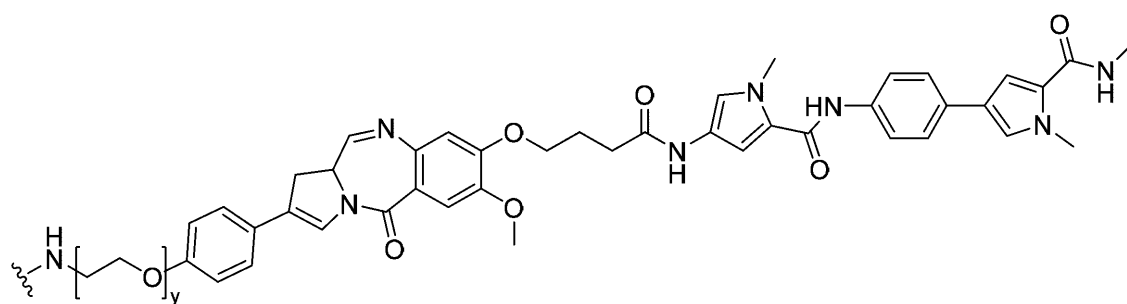
【化 2 3】



10



20



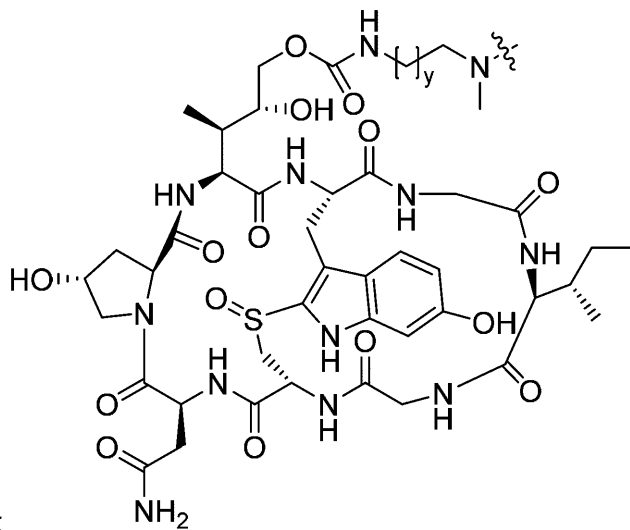
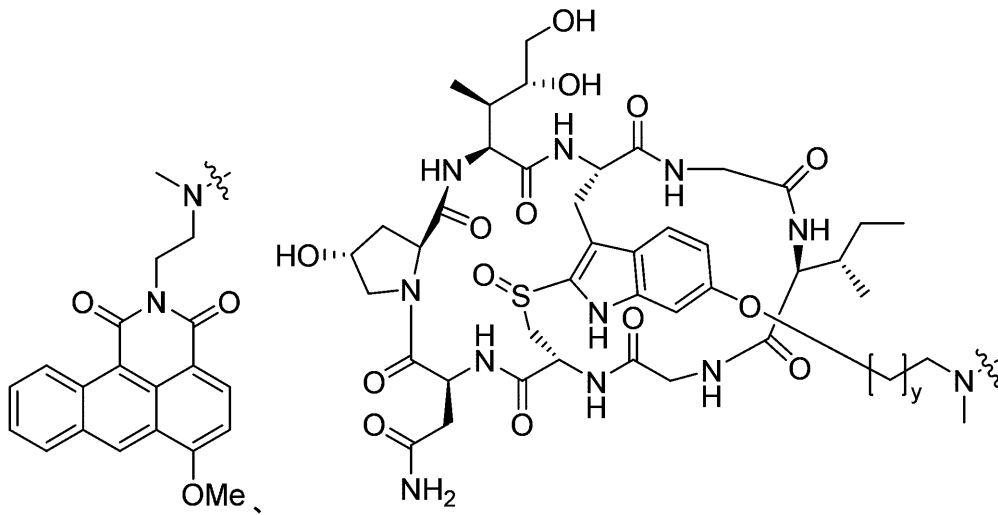
【0 1 5 1】

30

40

50

【化 2 4】



又は

であり、

式中、 y が、1～10であり、

波線が、コンジュゲートへの接続を示す。

【0152】

ある特定の実施形態では、活性薬剤は、ピロロベンゾジアゼピン二量体であり、

ピロロベンゾジアゼピン二量体の N10 位が、X で置換されているか、又は N'10 位が、X' で置換されており、X 又は X' が、ピロロベンゾジアゼピン二量体をリンカーに連結し、

X 及び X' が、各々独立して、 $-C(O)O^*$ 又は $-C(O)-^*$ であり、

* が、ピロロベンゾジアゼピン二量体とリンカーとの間の結合部位を指す。

【0153】

ある特定の好ましい実施形態では、ピロロベンゾジアゼピン二量体は、式 III によって表され、

【0154】

10

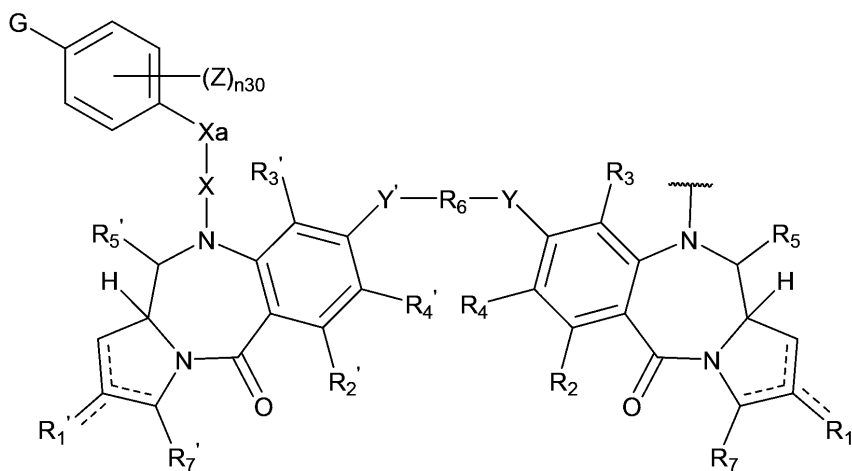
20

30

40

50

【化 25】



III

式中、

波線が、コンジュゲートへの接続点（例えば、B' に接続された式 II a のカルボニル）を示し、

点線が、任意選択の二重結合を表し、

R_1 及び R_1' が、各々独立して、H、OH、=O、=CH₂、CN、R^m、OR^m、=CH-R^m'=C(R^m)₂、O-SO₂-R^m、CO₂R^m、COR^m、ハロ、及びジハロから選択され、

R^m' が、R^m、CO₂R^m、COR^m、CHO、CO₂H、及びハロから選択され、

R^m が、置換又は非置換 C₁₋₁₂ アルキル、置換又は非置換 C₂₋₁₂ アルケニル、置換又は非置換 C₂₋₁₂ アルキニル、置換又は非置換 C₅₋₂₀ アリール、置換又は非置換 C₃₋₆ ヘテロアリール、置換又は非置換 C₃₋₆ シクロアルキル、置換又は非置換 3~7 員ヘテロシクリル、置換又は非置換 3~7 員ヘテロシクロアルキル、及び置換又は非置換 5~7 員ヘテロアリールから選択され、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクリル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、又は 5~7 員ヘテロアリールが、置換されている場合、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクリル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、又は 5~7 員ヘテロアリールのそれぞれの水素原子が、各々独立して、メトキシ、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₂₀ アリール、C₅₋₂₀ ヘテロアリール、C₃₋₆ シクロアルキル、3~7 員ヘテロシクリル、3~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~7 員で置き換えられ得、

R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_2' 、 R_3' 、及び R_5' が、各々独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^mR^m'、NO₂、Me₃Sn、及びハロから選択され、

R_4 及び R_4' が、各々独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^mR^m'、NO₂、Me₃Sn、ハロ、置換又は非置換 C₁₋₆ アルキル、置換又は非置換 C₁₋₆ アルコキシ、置換又は非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換又は非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換又は非置換 C₃₋₆ シクロアルキル、置換又は非置換 3~7 員ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換 C₅₋₁₂ アリール、置換又は非置換 5~7 員ヘテロアリール、-CN、-NCO、-ORⁿ、-OC(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿRⁿ'、-OS(O)Rⁿ、-OS(O)₂Rⁿ、-SRⁿ、-S(O)Rⁿ、-S(O)₂Rⁿ、-S(O)NRⁿRⁿ'、-S(O)₂NRⁿRⁿ'、-OS(O)NRⁿRⁿ'、-OS(O)₂NRⁿRⁿ'、-NRⁿRⁿ'、-NRⁿC(O)R^o、-NRⁿC(O)OR^o、-NRⁿC(O)NR^oR^o'、-NRⁿS(O)R^o、-NRⁿS(O)₂R^o、-

$\text{NR}^n\text{S}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^n$ 、及び $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^n$ から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-12} アリール、及び5～7員ヘテロアリエールの場合、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-12} アリール、及び5～7員ヘテロアリエールの水素原子が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-12} アリール、5～7員ヘテロアリエール、 $-\text{OR}^p$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^p\text{R}^p$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^p$ 、 $-\text{SR}^p$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^p$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^p\text{R}^p$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^p\text{R}^p$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^p\text{R}^p$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^p\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^p\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^p\text{C}(\text{O})\text{R}^q$ 、 $-\text{NR}^p\text{C}(\text{O})\text{OR}^q$ 、 $-\text{NR}^p\text{C}(\text{O})\text{NR}^q\text{H}$ 、 $-\text{NR}^p\text{S}(\text{O})\text{R}^q$ 、 $-\text{NR}^p\text{S}(\text{O})_2\text{R}^q$ 、 $-\text{NR}^p\text{S}(\text{O})\text{NR}^q\text{H}$ 、 $-\text{NR}^p\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^q\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^p$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^p\text{R}^p$ で置き換えられ得、

R^n 、 R^n 、 R^o 、 R^oR^p 、 R^p 、及び R^q が、各々独立して、 H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリエールから選択され、

X が、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{NR}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}-$ 、及び $-\text{PO}_2\text{NR}-$ から選択され、

Xa が、結合、又は置換若しくは非置換 C_{1-6} アルキレンであり、 C_{1-6} アルキレンが、置換されている場合、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルで置換され、

R 及び R' が、各々独立して、 H 、 OH 、 NH_2 、 ONH_2 、 NHNH_2 、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルコキシ、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキルチオ、置換若しくは非置換 C_{3-20} ヘテロアリエール、置換若しくは非置換 C_{5-20} アリール、又はモノー若しくはジ- C_{1-8} アルキルアミノを示し、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{3-20} ヘテロアリエール、及び C_{5-20} アリールが、置換されている場合、 OH 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SH 、 NH_2 、 ONH_2 、 NHNH_2 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{6-12} アリールから選択される置換基で置換され、

Y 及び Y' が、各々独立して、 O 、 S 、及び $\text{N}(\text{H})$ から選択され、

R_6 が、置換又は非置換の飽和又は不飽和 C_{3-12} 炭化水素鎖であり、鎖が、1つ以上のヘテロ原子、 NMe 、又は置換若しくは非置換芳香環によって中断され得、鎖又は芳香環が、鎖又は芳香環上の水素原子の任意の1つ以上の位置において、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{NR}^m$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n-\text{R}$ 、若しくは $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{R}$ で置換され得るか、又は非置換であり、 R^m 及び R が、各々、上の R^m 及び R について定義される通りであり、 n が、1～12であり、

R_7 及び R_7' が、各々独立して、 H 、置換若しくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換若しくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換若しくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換若しくは非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換若しくは非置換3～7員ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換 C_{6-10} アリール、置換若しくは非置換5～7員ヘテロアリエール、 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{SR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^s\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})\text{NR}^s\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^s\text{R}^s$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアル

キル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリエールの場合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリエールの水素原子が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～7員ヘテロアリエール、 $-OR^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-OC(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)R^t$ 、 $-OS(O)_2R^t$ 、 $-SR^t$ 、 $-S(O)R^t$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-S(O)_2NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)NR^tR^{t'}$ 、 $-OS(O)_2NR^tR^{t'}$ 、 $-NR^tR^{t'}$ 、 $-NR^tC(O)R^u$ 、 $-NR^tC(O)OR^u$ 、 $-NR^tC(O)NR^uR^u$ 、 $-NR^tS(O)R^u$ 、 $-NR^tS(O)_2R^u$ 、 $-NR^tS(O)NR^uR^u$ 、 $-NR^tS(O)_2NR^uR^u$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(O)OR^t$ 、又は $-C(O)NR^tR^{t'}$ で置き換えられ得、

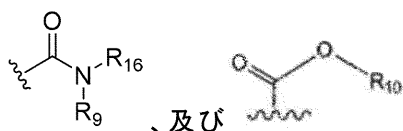
R^r 、 $R^{r'}$ 、 R^s 、 $R^{s'}$ 、 R^t 、 $R^{t'}$ 、 R^u 、及び $R^{u'}$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、及び5～7員ヘテロアリエールから選択され、

G が、グルクロニド基又はガラクトシド基であり、

各 Z が、 H 、 C_{1-8} アルキル、ハロ、 NO_2 、 CN 、

【0155】

【化26】



から選択され、

R_9 、 R_{10} 、及び R_{16} が、各々独立して、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、アルキルオキシアルキル、及びメチルオキシエチルから選択され、

n_{30} が、1～3である。

【0156】

ある特定の実施形態では、点線は、 R_1 及び R_7 、又は R_1 、及び R_7 を保持する炭素間の二重結合の存在を表す。

【0157】

ある特定の実施形態では、 R_1 は、 R^m であり、 R^m は、置換又は非置換 C_{1-6} アルキル、置換又は非置換 C_{2-6} アルケニル、置換又は非置換 C_{5-7} アリール、及び置換又は非置換 C_{3-6} ヘテロアリエールから選択される。

【0158】

ある特定の実施形態では、 R_2 、 R_3 、及び R_5 は、各々独立して、 H 又は OH である。

【0159】

ある特定の実施形態では、 R_4 は、 C_{1-6} アルコキシである。

【0160】

ある特定の実施形態では、 R_4 は、メトキシ、エトキシ、又はブトキシである。

【0161】

ある特定の実施形態では、 X は、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、及び $-C(O)NR-$ から選択され、

R は、各々独立して、 H 、 OH 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SH 、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、ハロ、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、又は置換若しくは非置換 C_{1-8} アルコキシを示し、置換されている場合、 C_{1-8} アルキル又は C_{1-8} アルコキシが、

OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NNH₂、又はハロで置換されている。

【0162】

ある特定の実施形態では、Xは、 $-C(O)NR-$ である。

【0163】

ある特定の実施形態では、R₆は、置換又は非置換の飽和又は不飽和C₃–8炭化水素鎖であり、

炭化水素鎖の炭素原子のうちの1つ以上が、ヘテロ原子、又は置換若しくは非置換芳香環によって置き換えられ、ヘテロ原子が、O、S、又はN(H)であり、芳香環が、ベンゼン、ピリジン、イミダゾール、又はピラゾールであり、鎖又は芳香環が、鎖又は芳香環上の水素原子の任意の1つ以上の位置において、 $-NHCH(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R$ 又は $-[CH_2CH_2O]_n-R$ で置換され得、

nが、1～6である。

【0164】

ある特定の実施形態では、nは、1～10である。

【0165】

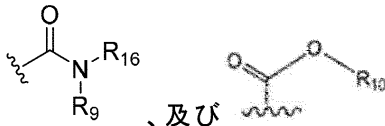
ある特定の実施形態では、X_aは、結合又はC₁–3アルキレンである。

【0166】

ある特定の実施形態では、Zは、H、

【0167】

【化27】



であり、式中、R₉、R₁₀、及びR₁₆が、各々独立して、H、C₁–3アルキル、C₁–3アルコキシ、及びアルキルオキシメチルから選択される。

【0168】

ある特定の実施形態では、R₉は、メチルオキシアルキルである。

【0169】

ある特定の実施形態では、R₁₀は、メチルオキシアルキルである。

【0170】

ある特定の実施形態では、R₁₆は、メチルオキシアルキルである。

【0171】

ある特定の実施形態では、R₉、R₁₀、又はR₁₆は、 $-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_{m2}CH_3$ であり、更に、式中、mが、1～6であり、m₂が、0～2、3である。

【0172】

ある特定の実施形態では、R₂は、Hである。

【0173】

ある特定の実施形態では、R₃は、Hである。

【0174】

ある特定の実施形態では、R₇は、Hである。

【0175】

ある特定の実施形態では、R₄は、アルコキシ（例えば、メトキシ）である。

【0176】

ある特定の実施形態では、R₅は、OHである。

【0177】

ある特定の実施形態では、R₁は、 $=CH_2$ 、CH₃、又は、任意選択で、メトキシで

置換されたフェニルである。

【0178】

ある特定の実施形態では、Yは、Oである。

【0179】

ある特定の実施形態では、R₂'は、Hである。

【0180】

ある特定の実施形態では、R₃'は、Hである。

【0181】

ある特定の実施形態では、R₇'は、Hである。

【0182】

ある特定の実施形態では、R₄'は、アルコキシ（例えば、メトキシ）である。

【0183】

ある特定の実施形態では、R₅'は、OHである。

【0184】

ある特定の実施形態では、R₁'は、=CH₂、CH₃、又は、任意選択で、メトキシで置換されたフェニルである。

【0185】

ある特定の実施形態では、Y'は、Oである。

【0186】

ある特定の実施形態では、Xは、-C(O)O-である

【0187】

ある特定の実施形態では、X_aは、CH₂である。

【0188】

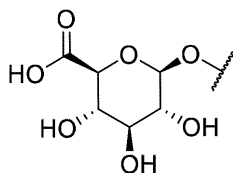
ある特定の実施形態では、Gは、グルクロニド基である。

【0189】

ある特定の実施形態では、Gは、

【0190】

【化28】



である。

【0191】

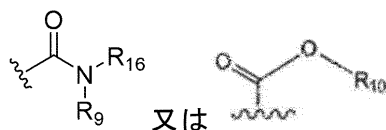
ある特定の実施形態では、n₃₀は、1である。

【0192】

ある特定の実施形態では、Zは、

【0193】

【化29】



である。

【0194】

ある特定の実施形態では、R₉は、Hである。

【0195】

ある特定の実施形態では、 R_{16} は、アルキルオキシアルキル（例えば、メトキシエチル）である。

【0196】

ある特定の実施形態では、 Z は、

【0197】

【化30】



10

である。

【0198】

ある特定の実施形態では、 R_{10} は、アルキル（例えば、メチル）である。

【0199】

ある特定の実施形態では、 R_6 は、アルキル（例えば、ペンチル）である。

【0200】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、以下から選択される構造：

【0201】

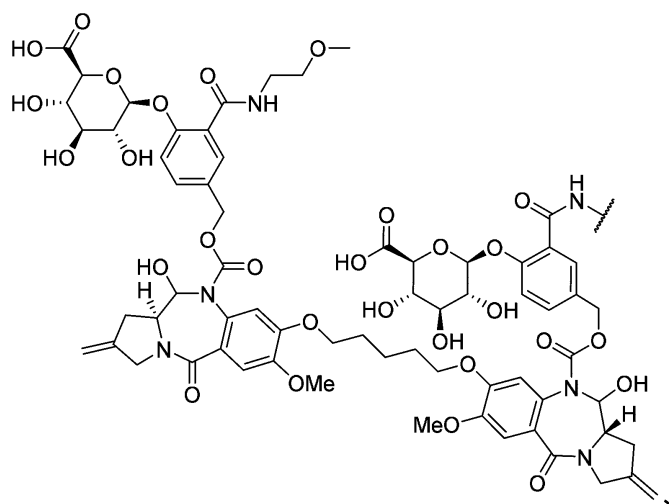
20

30

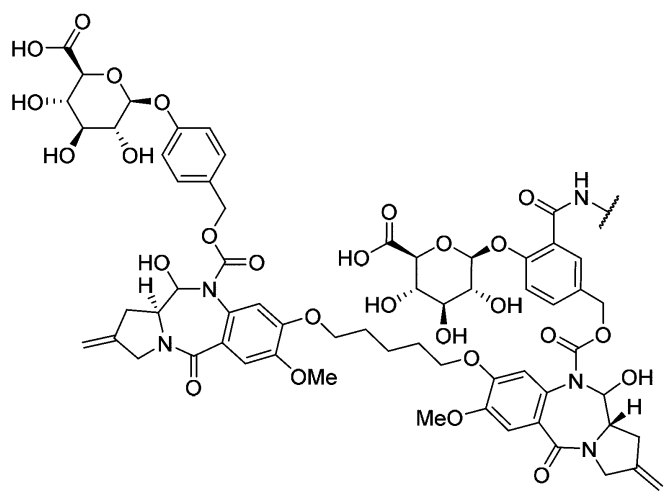
40

50

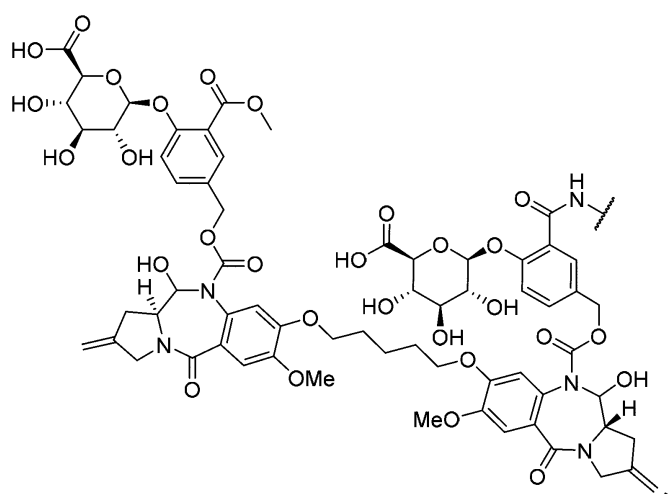
【化 3 1】



10



20



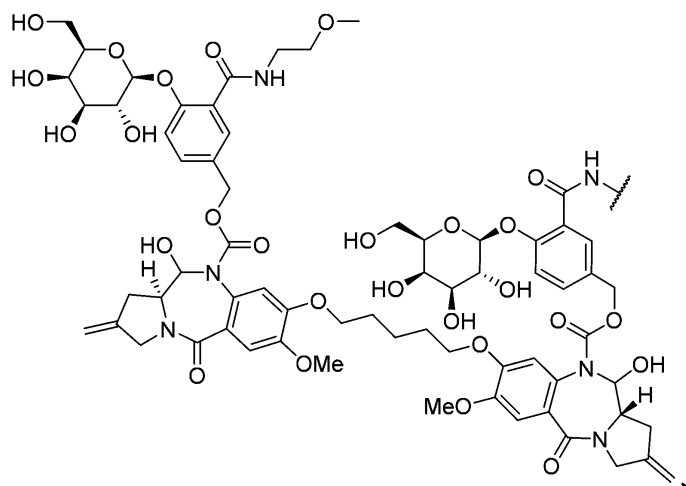
30

40

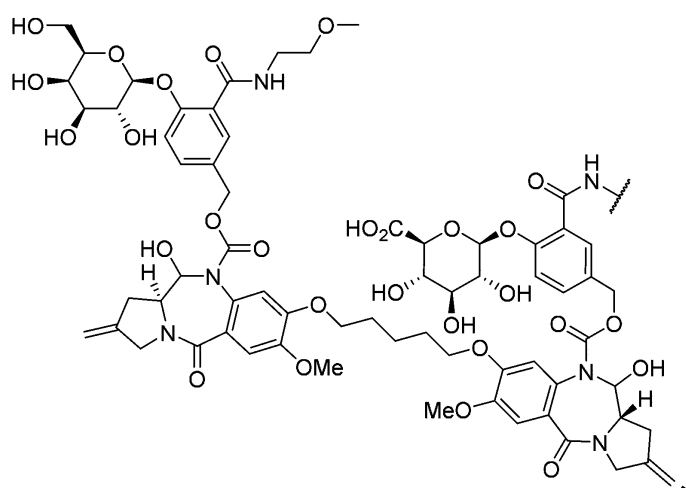
【0 2 0 2】

50

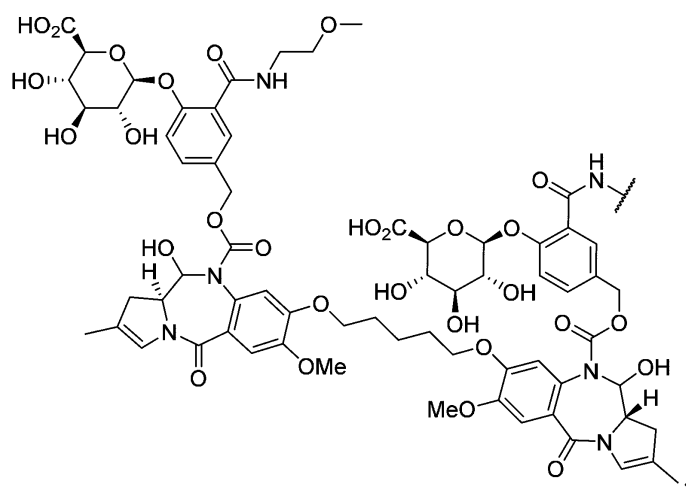
【化 3 2】



10



20



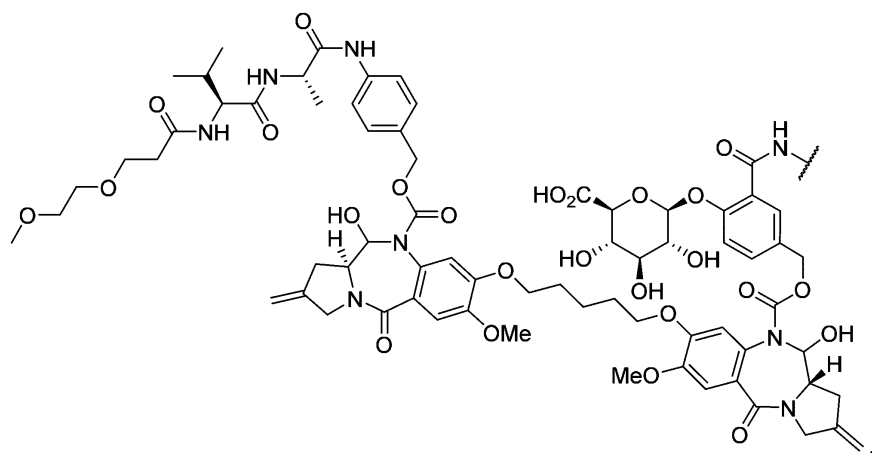
30

40

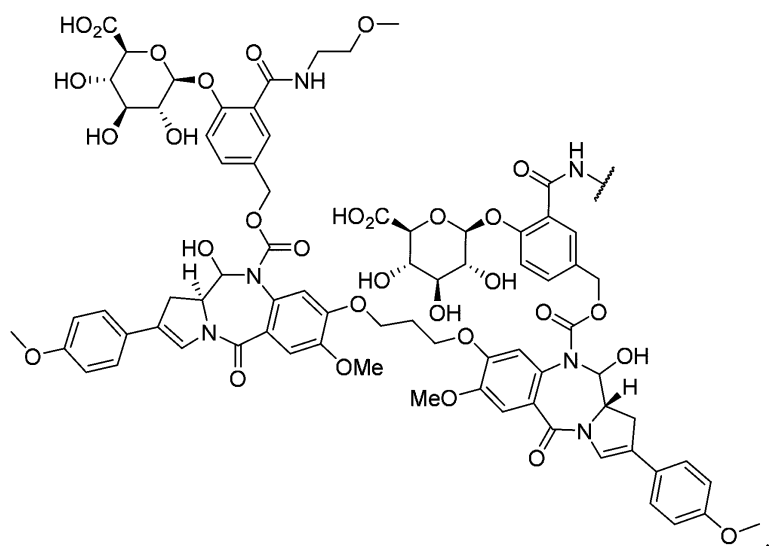
【0 2 0 3】

50

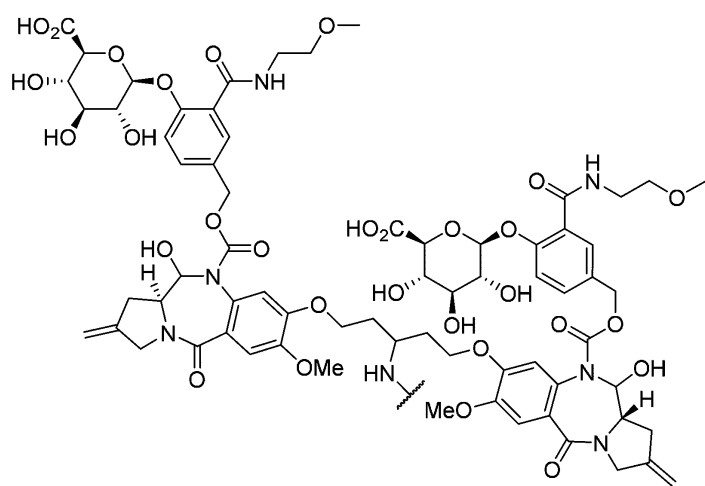
【化 3 3】



10



20



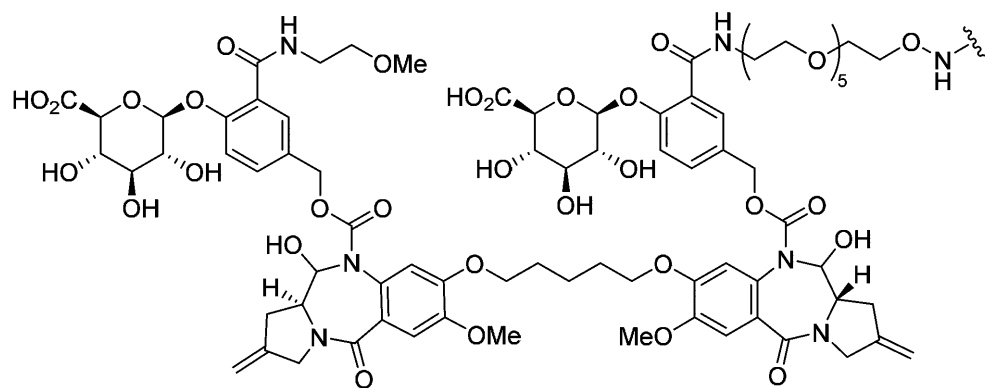
30

【 0 2 0 4】

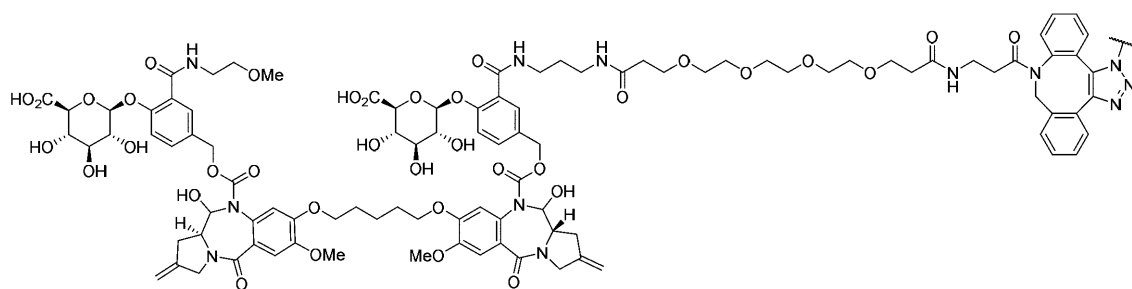
40

50

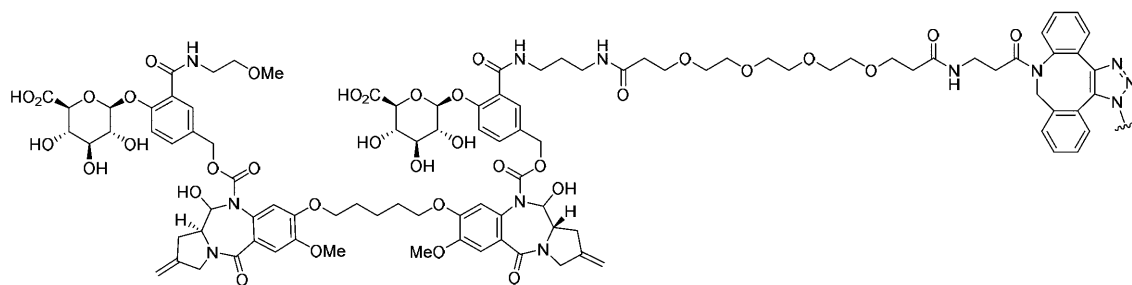
【化 3 5】



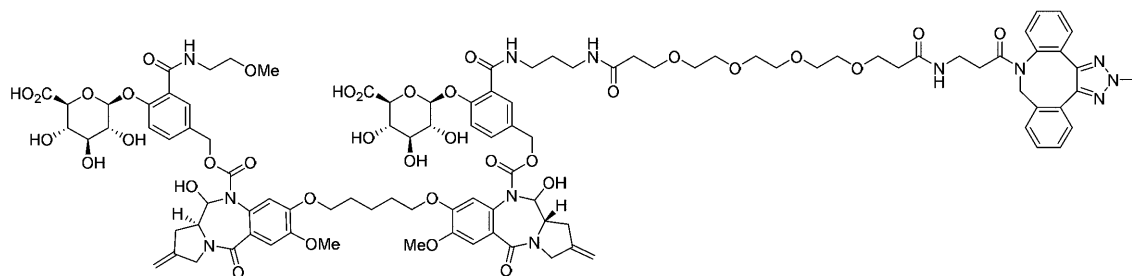
10



20



30

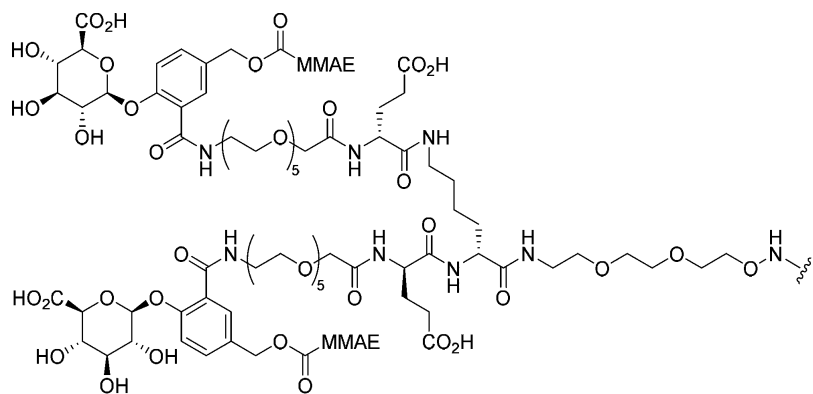


40

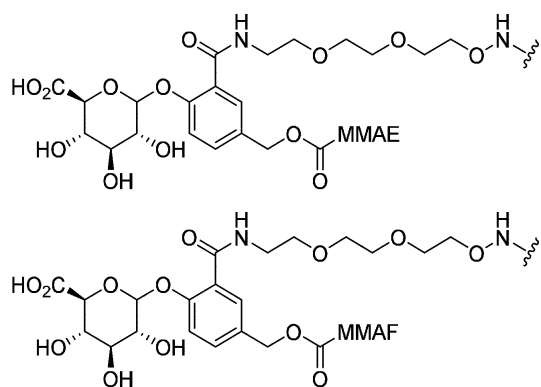
【 0 2 0 7 】

50

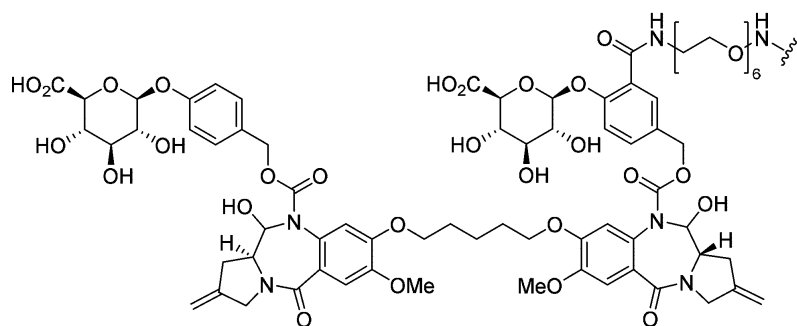
【化 3 6】



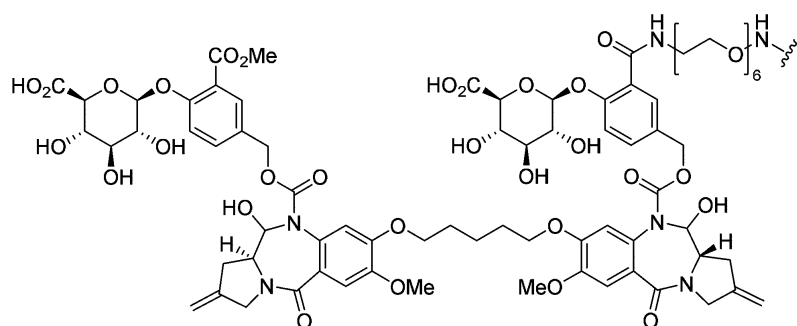
10



20



30

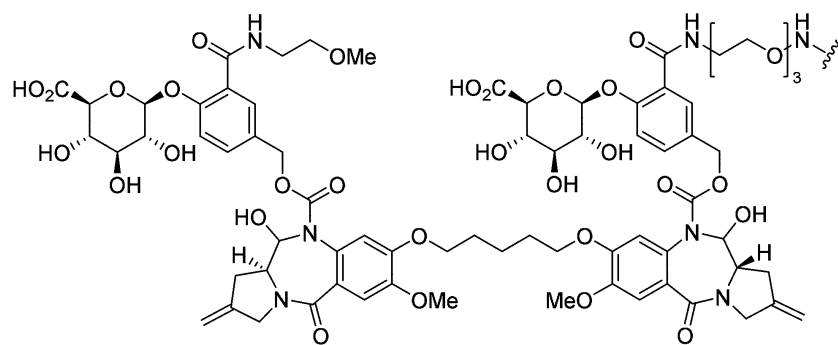


40

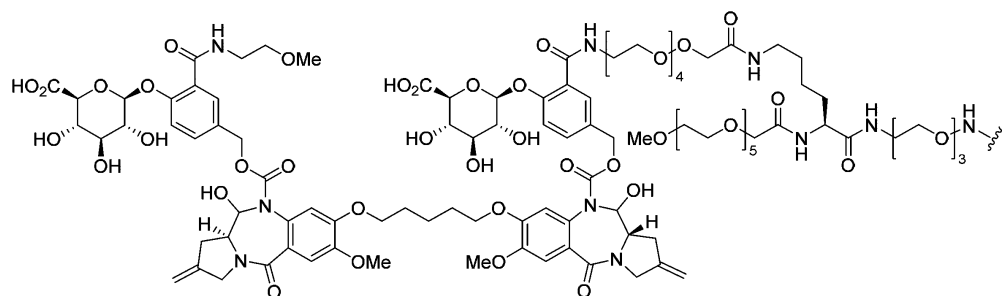
【0 2 0 8】

50

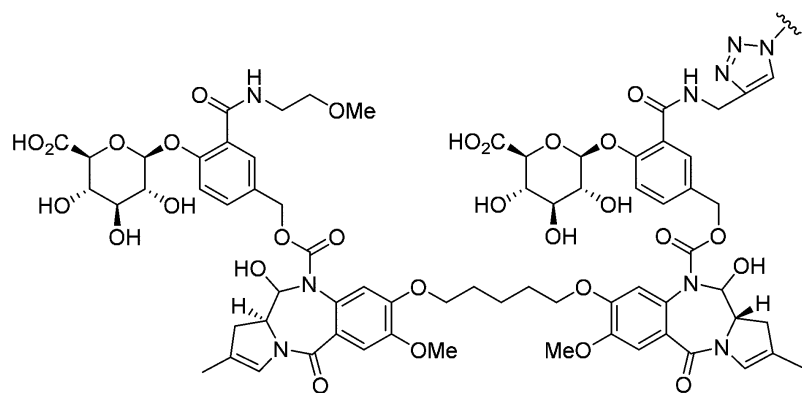
【化 3 7】



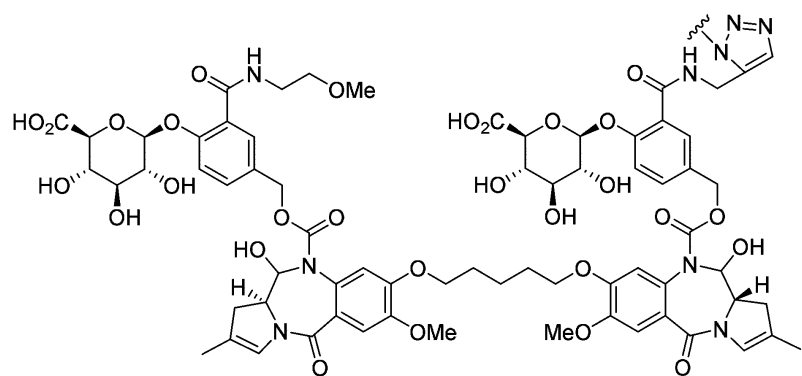
10



20



30

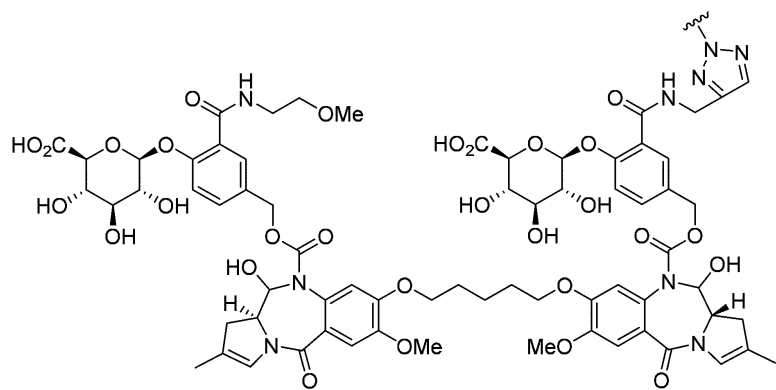


40

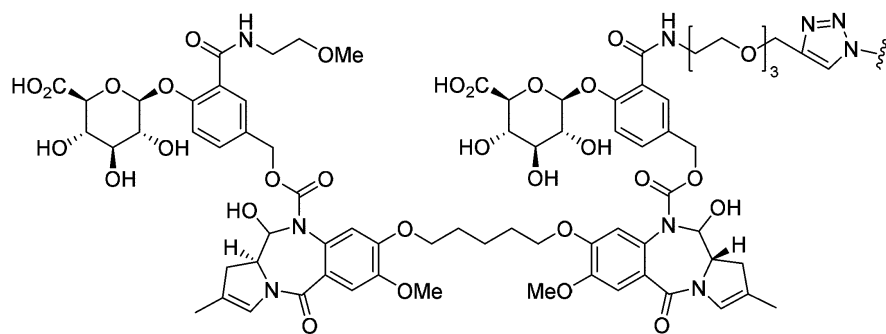
【0209】

50

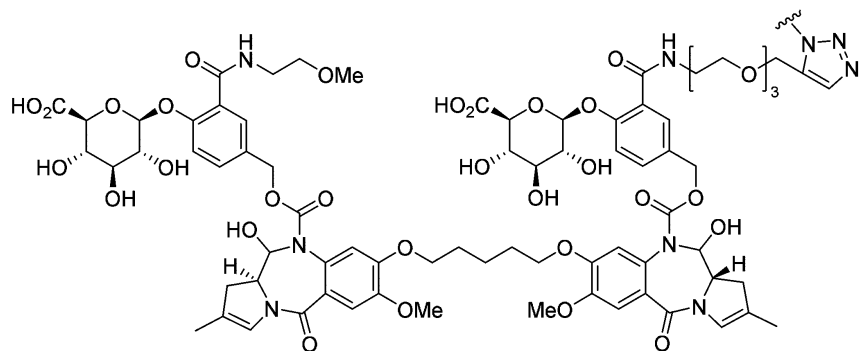
【化 3 8】



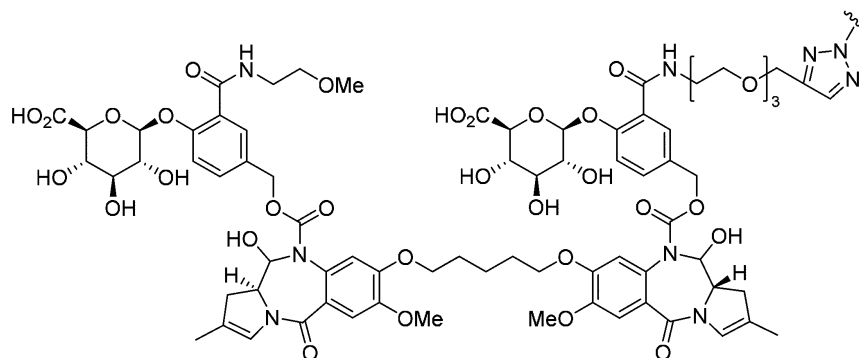
10



20



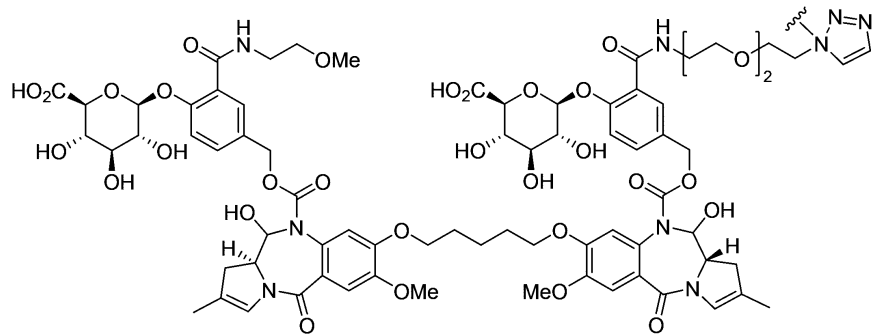
30



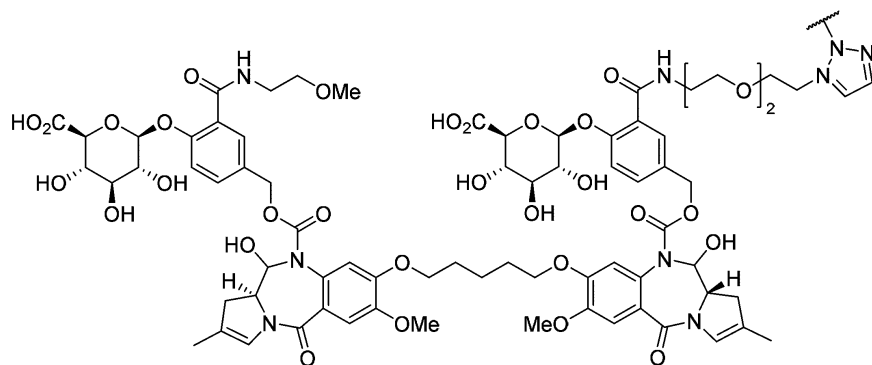
40

【 0 2 1 0 】

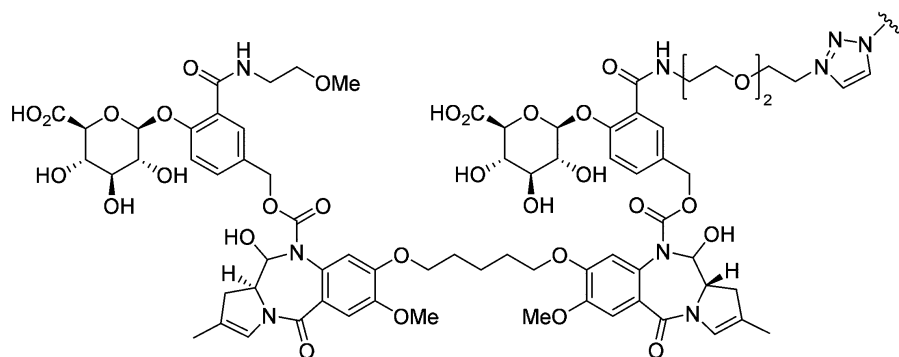
【化 3 9】



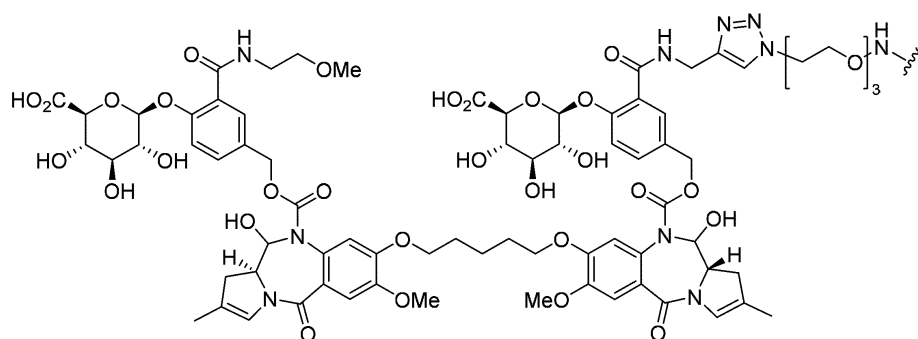
10



20



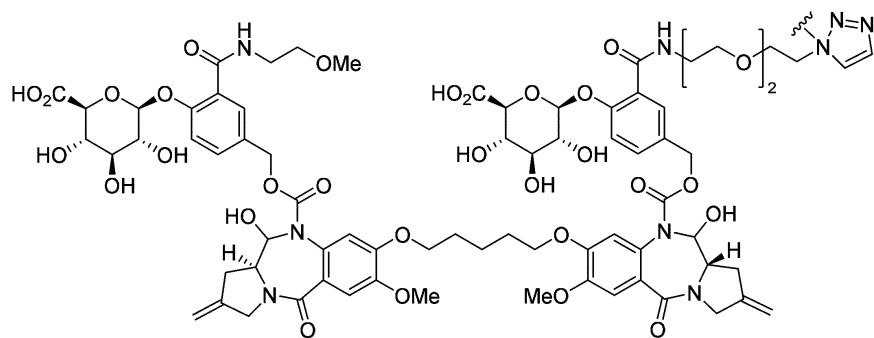
30



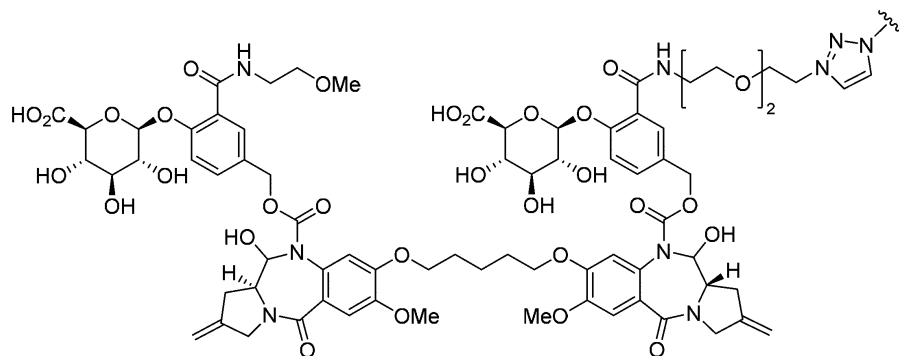
40

【 0 2 1 1 】

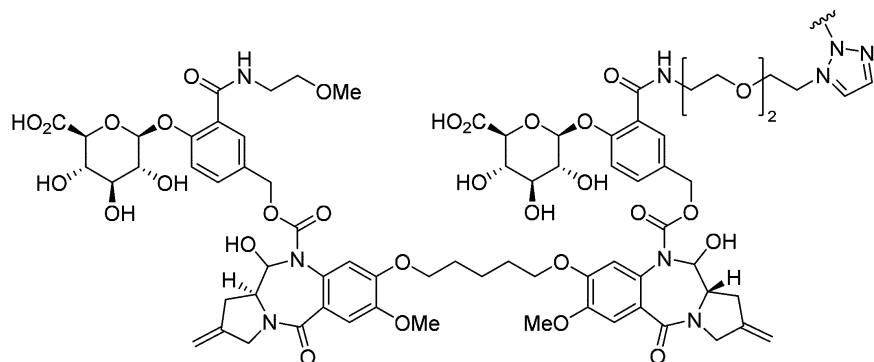
【化 4 0】



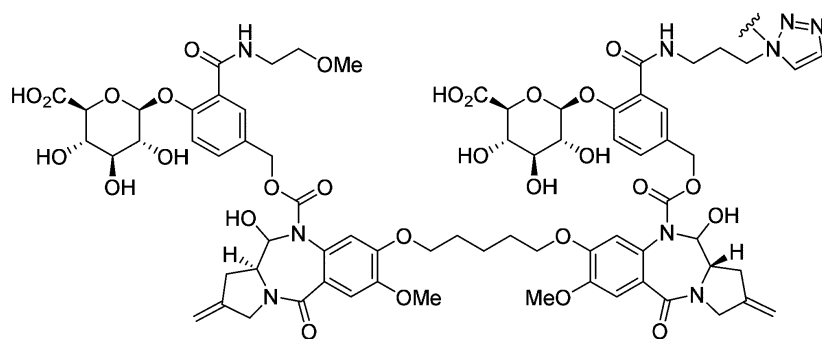
10



20



30

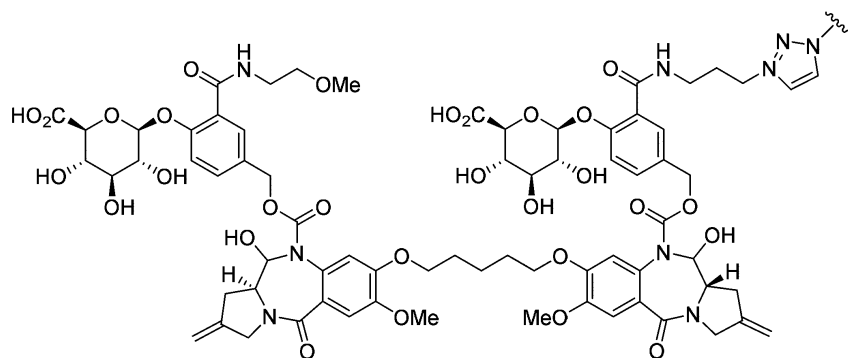


40

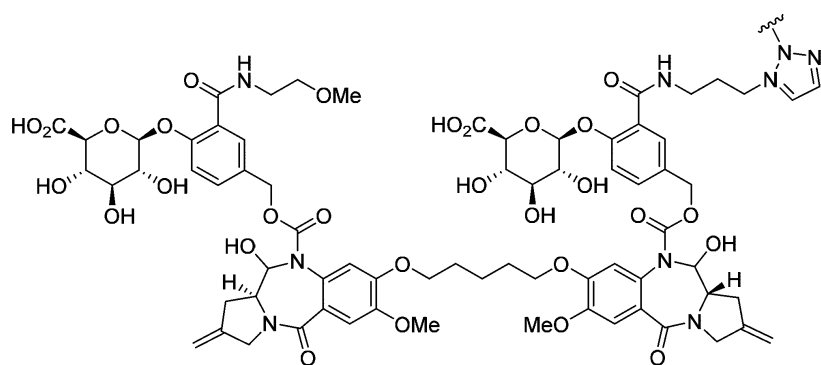
【 0 2 1 2 】

50

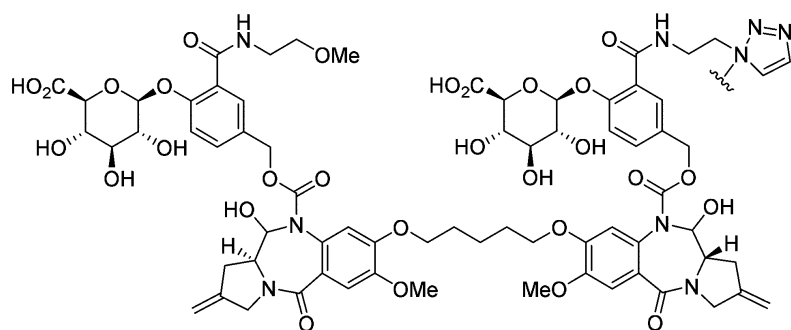
【化 4 1】



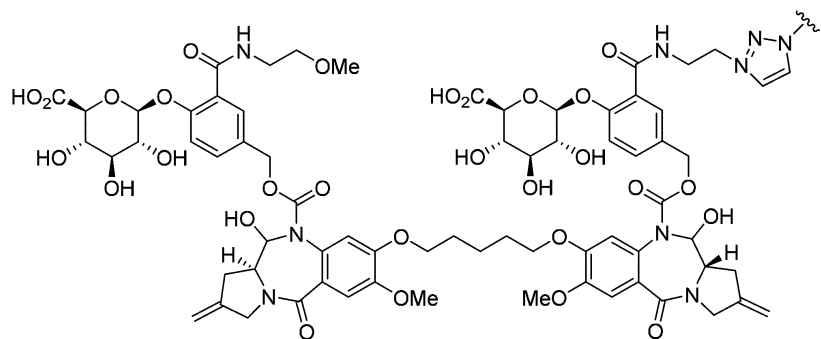
10



20



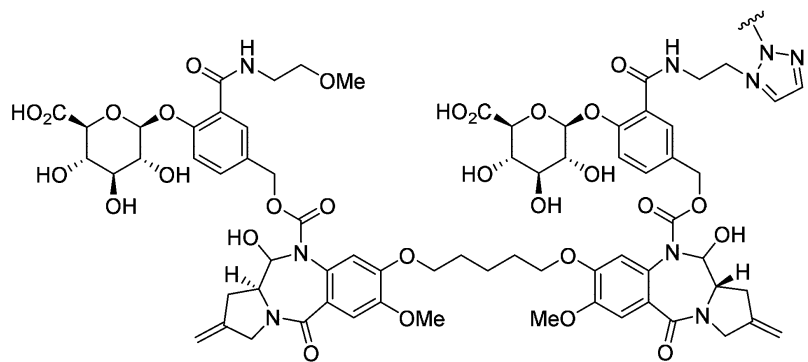
30



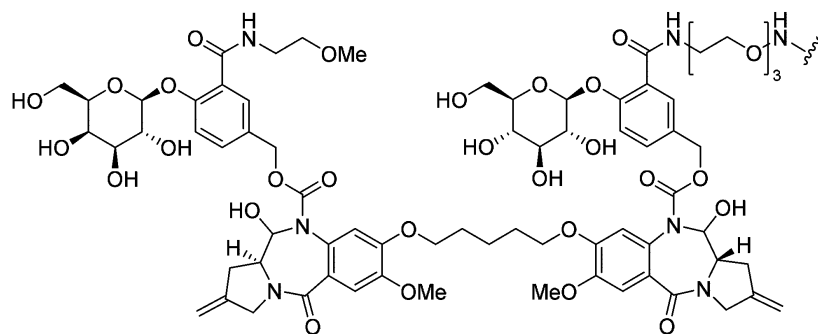
40

【 0 2 1 3 】

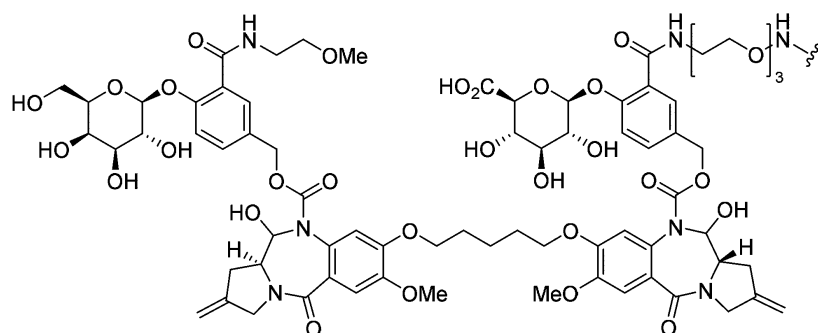
【化 4 2】



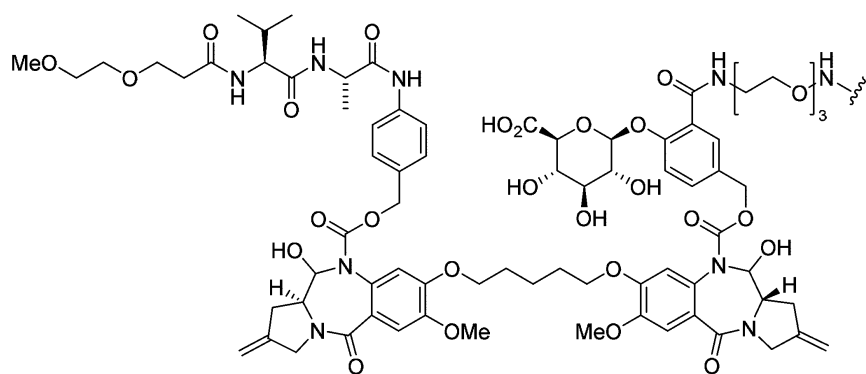
10



20



30

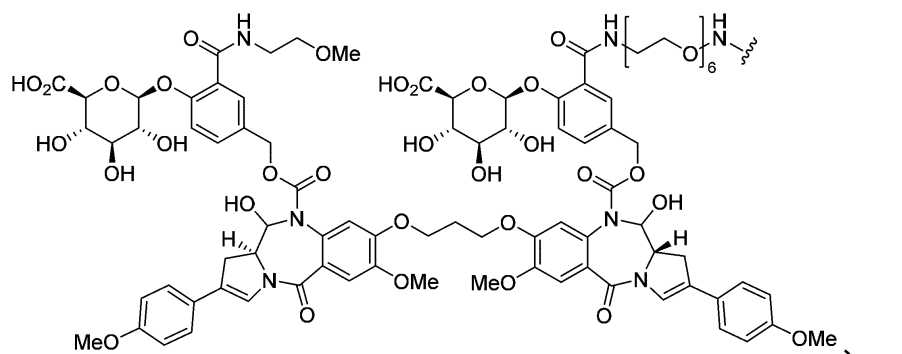


40

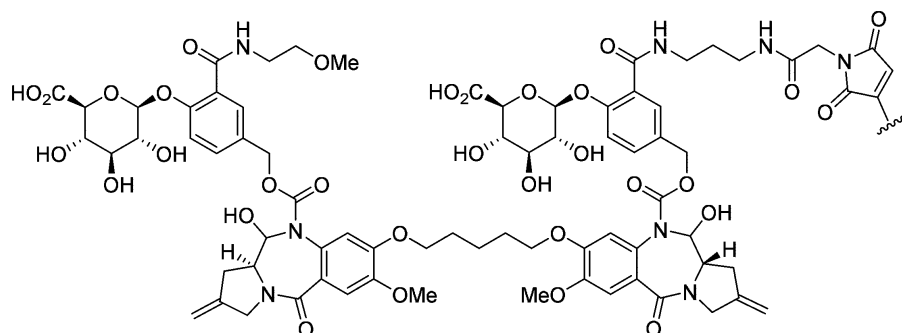
【 0 2 1 4】

50

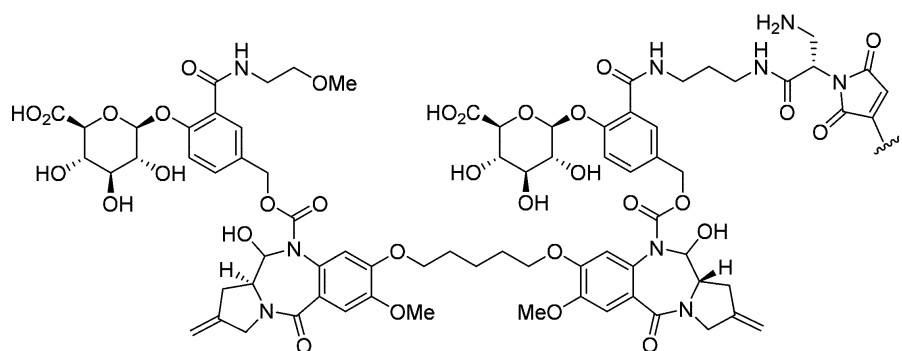
【化 4 3】



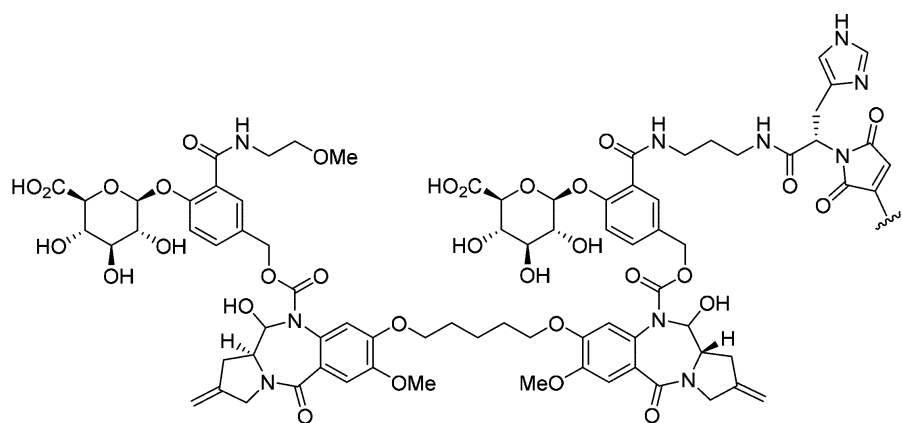
10



20



30

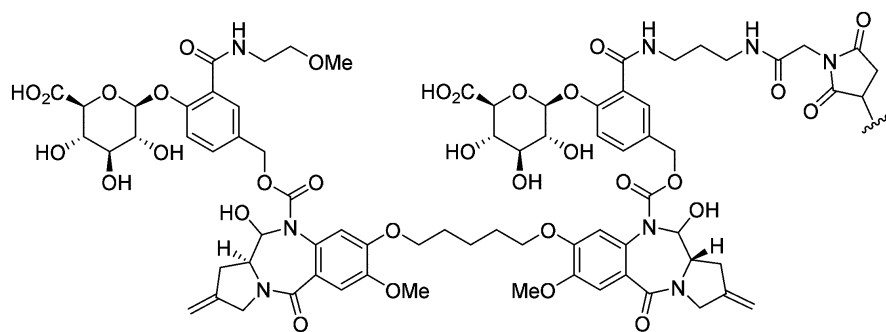


40

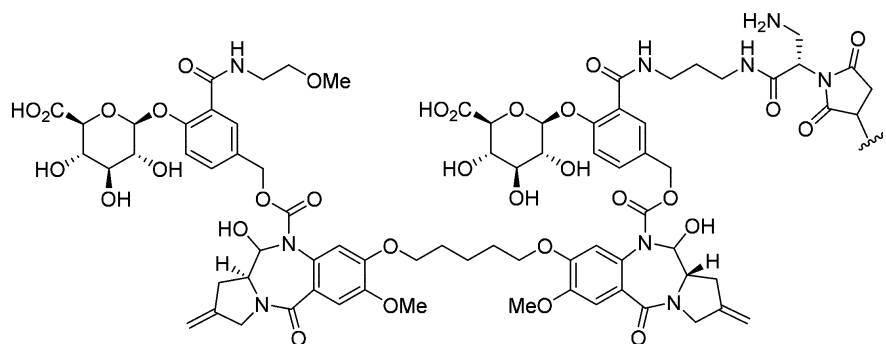
【 0 2 1 5 】

50

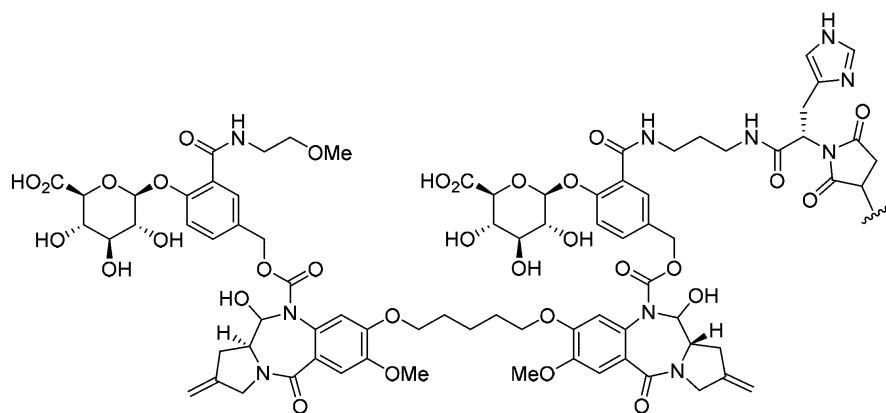
【化 4 4】



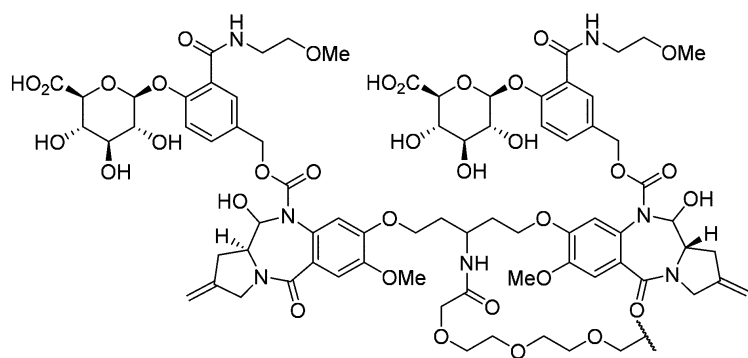
10



20



30

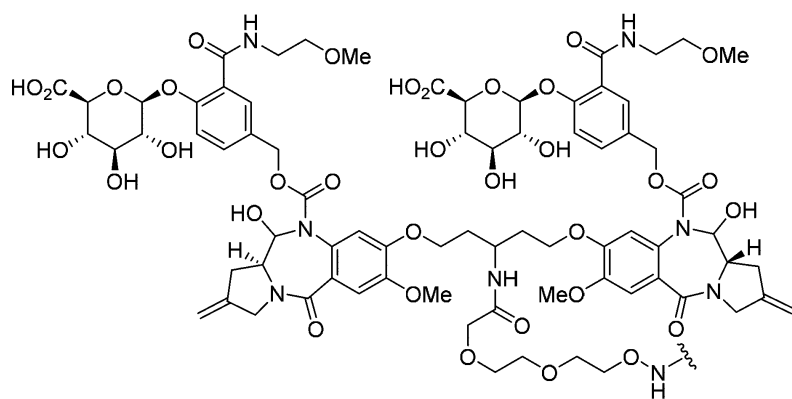


40

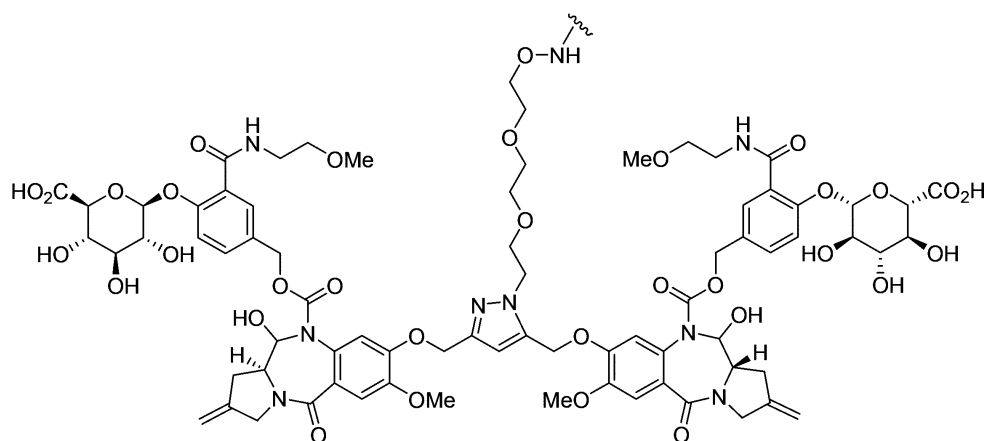
【 0 2 1 6】

50

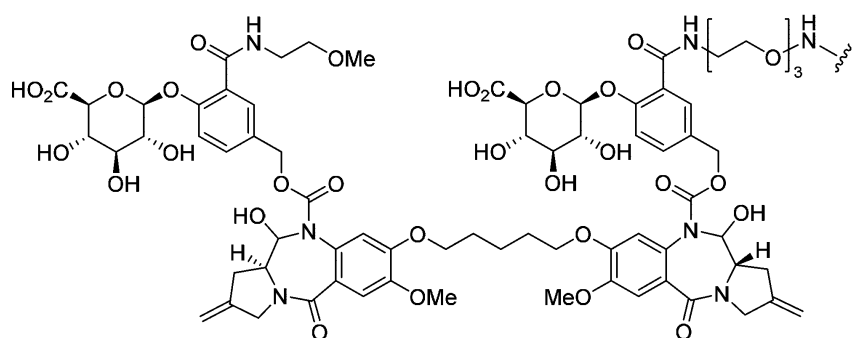
【化 4 5】



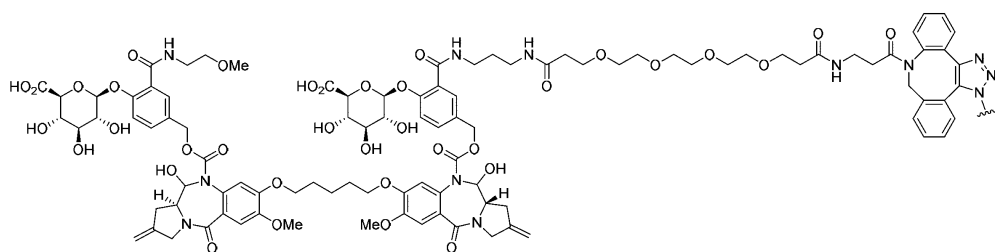
10



20



30

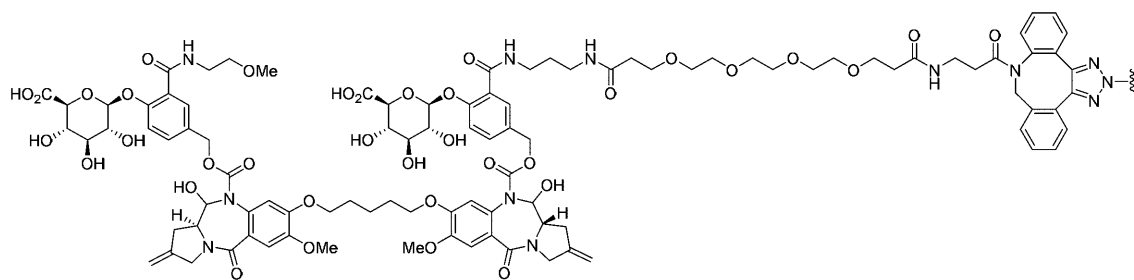


40

【 0 2 1 7 】

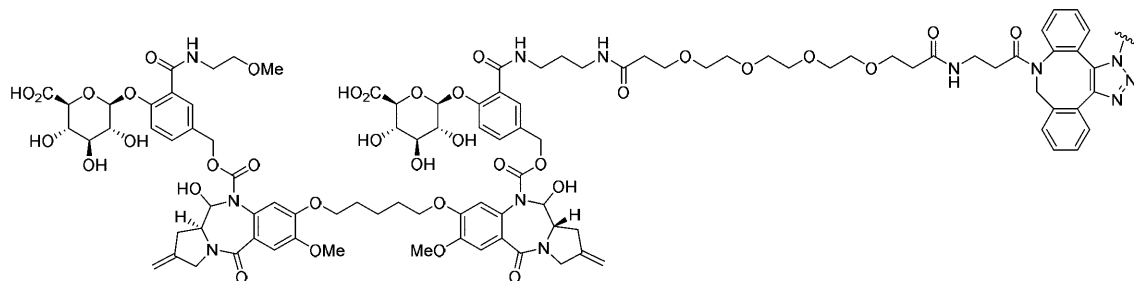
50

【化 4 6】



、及び

10



を含み、

式中、MMAEが、モノメチルアウリスタチンEであり、

MMAFが、モノメチルアウリスタチンFであり、

波線が、コンジュゲートへの接続点である。

20

【0218】

ある特定の態様では、本開示はまた、コンジュゲートを含む、過剰増殖、がん、又は血管新生疾患の防止又は治療のための薬学的組成物を提供する。

【0219】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、薬学的有効量の化学療法剤を更に含む。

【0220】

ある特定の実施形態では、がんは、肺がん、小細胞肺がん、消化管がん、結腸がん、腸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、膀胱がん、膵臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫、及び黒色腫から選択される。

30

【0221】

本開示はまた、コンジュゲートを含む薬学的調製物を提供する。

【0222】

抗体又はその抗原結合断片

本開示は、ヒトTROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、TACSTD2）に結合する抗体を提供する。本明細書に記載の本開示による抗体は、1つ以上の相補性決定領域（area）又は領域（region）（complementarity-determining area又はregion、CDR）を含むポリペプチドである。

【0223】

いくつかの実施形態では、CDRは、「フレームワーク」領域に含まれ、フレームワークは、CDRが適切な抗原結合特性を有することができるようにCDRを配向する。

40

【0224】

ある特定の態様では、本開示は、TROP2に結合する抗TROP2抗体を含む、抗体-薬物コンジュゲートを提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の抗体は、腫瘍において発現されるTROPに結合し、薬物を腫瘍に送達するために使用され得る。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の抗体薬物コンジュゲートは、当技術分野で既知の抗体薬物コンジュゲートと比較して、改善された安定性を有する。

【0225】

ある特定の実施形態では、抗体は、これらに限定されないが、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、ダイアボディ、多重特異性抗体、多重抗体、ミニボディ、ドメイン抗体、

50

抗体模倣物（又は合成抗体）、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、又は抗体融合物（又は抗体コンジュゲート）、及びそれらの断片を含み、本明細書に開示の様々な形態の抗体を含む。

【0226】

ある特定の実施形態では、本開示による抗体の抗体断片としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFab、Fv、dsFv、scFv、scFv-Fc、ミニボディ、ダイアボディ、scAb、又はdAbが挙げられる。

【0227】

ある特定の実施形態では、本開示による抗体は、表1～3に示される可変領域を含む、軽鎖のみ又は重鎖のみのポリペプチドからなり得る。

【0228】

本開示の実施形態による抗体又はその抗原結合断片の重鎖及び軽鎖可変領域に含まれるCDR配列は、それぞれ、表1～表3に示される。

【0229】

本開示による抗体は、本明細書に開示の他の抗体とある特定の領域又は配列を共有する。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片の定常領域は、共有され得る。ある特定の実施形態では、Fc領域が共有され得る。ある特定の実施形態では、可変領域のフレームが共有され得る。

【0230】

本開示による重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、ヒト定常領域の少なくとも一部に連結され得る。定常領域の選択は、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性、抗体依存性細胞貪食、及び／又は補体依存性細胞毒性が必要とされるか否かによって部分的に決定され得る。例えば、ヒトアイソタイプIgG1及びIgG3は、補体依存性細胞毒性を有し、ヒトアイソタイプIgG2及びIgG4は、そのような細胞毒性を有さない。加えて、ヒトIgG1及びIgG3は、ヒトIgG2及びIgG4よりも強い細胞媒介性エフェクター機能を誘導する。軽鎖定常領域は、ラムダ又はカッパであり得る。

【0231】

免疫グロブリン鎖の可変領域は、一般に、同じ全体構造を有し、「相補性決定領域（area）又は領域（region）又はドメイン」又は相補性決定領域（complementarity determining region、CDR）と呼ばれる3つの超可変領域によって連結された、比較的保存されたフレームワーク領域（framework region、FR）を含む。重鎖／軽鎖対を含む各鎖に由来する可変領域のCDRは、典型的には、フレームワーク領域によって整列されて、標的タンパク質の特異的エピトープに特異的に結合する構造を形成する。天然に存在する軽鎖及び重鎖可変領域のこれらの因子は、典型的には、N末端からC末端へと以下の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及びFR4で含まれる。各可変領域に対応するアミノ酸配列の位置は、Kabat（Kabat et al., (1983) U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」）、Chothia（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）によって、又はOPALライブラリーに関連した様式（Hye Young Yang et al., 2009 Mol. Cells 27:225）で決定され得る。各定義によって決定されるCDRは、互いに比較すると、重複するか、又は一方が他方を含むサブセットであり得る。当業者は、抗体の可変領域配列を考慮して、上の定義に従ってCDR配列を容易に選択することが可能であろう。

【0232】

ある特定の実施形態では、本開示による抗体は、ヒト化抗体である。ヒト化抗体は、非ヒト抗体の定常領域がヒト形態の定常領域で完全に置換され、標的構造に結合する各可変領域の外側のアミノ酸配列の3つのループを除いて、非ヒト抗体の可変領域の少なくとも一部分が、ヒト抗体の対応する部分で完全に又は部分的に置換されている、任意の抗体を

10

20

30

40

50

指す。

【0233】

ある特定の変異をフレームワーク領域に導入して、抗体の抗原結合活性を維持しながら抗体の安定性を増強することができる。治療用抗体の安定化は、血清半減期の改善、より低い投薬量要件、副作用の低減、貯蔵寿命の改善、並びに輸送及び貯蔵コストの低減を生じ得る。

【0234】

ある特定の実施形態では、本開示によるヒト化抗体は、

(a) (i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレームワーク領域と、(ii) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む。

10

【0235】

ある特定の実施形態では、重鎖からの可変ドメインフレームワーク領域内の少なくとも1つのアミノ酸は、マウス抗体若しくはマウスコンセンサスフレームワークの重鎖からの対応するアミノ酸で置換されているか、又は軽鎖からの可変ドメインフレームワーク領域は、マウス抗体若しくはマウスコンセンサスフレームワークの軽鎖からの対応するアミノ酸で置換されている。

【0236】

ある特定の実施形態では、重鎖のアミノ酸置換は、以下のアミノ酸置換から選択され、

27位におけるF(マウス)でのY(ヒト)の置換、

20

30位におけるS(マウス)でのT(ヒト)の置換、

37位におけるL(マウス)でのV(ヒト)の置換、

48位におけるI(マウス)でのM(ヒト)の置換、

49位におけるA(マウス)でのG(ヒト)の置換、

70位におけるL(マウス)でのI(ヒト)の置換、及び

72位におけるV(マウス)でのR(ヒト)の置換、

(ii) 軽鎖のアミノ酸置換は、49位におけるS(マウス)でのY(ヒト)の置換である。

【0237】

ある特定の実施形態では、重鎖のアミノ酸置換は、以下のアミノ酸置換を更に含み得る

30

:

67位におけるK(マウス)でのR(ヒト)の置換、及び／又は

68位におけるA(マウス)でのV(ヒト)の置換。

【0238】

ある特定の実施形態では、軽鎖のアミノ酸置換は、以下のアミノ酸置換を更に含み得る

:

67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換、

2位におけるT(マウス)でのI(ヒト)の置換かつ67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換、

40

22位におけるR(マウス)でのT(ヒト)の置換かつ67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換、

42位におけるE(マウス)でのK(ヒト)の置換かつ67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換、

64位におけるS(マウス)でのG(ヒト)の置換かつ67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換、

67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換かつ72位におけるV(マウス)でのT(ヒト)の置換、又は

67位におけるY(マウス)でのS(ヒト)の置換かつ85位におけるD(マウス)でのT(ヒト)の置換。

【0239】

50

ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、(a) (i) ヒト抗体の重鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変重鎖フレームワーク領域であって、可変重鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y27F、T30S、V37L、M48I、G49A、I70L、及びR72Vのうちの1つ以上を含む、可変重鎖フレームワーク領域と、(ii) ヒト抗体の軽鎖からの又はヒトコンセンサスフレームワークからの可変軽鎖フレームワーク領域であって、可変軽鎖フレームワーク領域が、以下のアミノ酸配列変化：Y49Sを含む、可変軽鎖フレームワーク領域と、を含む。

【0240】

ある特定の実施形態では、置換を含む重鎖及び軽鎖可変領域配列は、それぞれ、表1～3に示される。ある特定の実施形態では、置換は、表1～3に示されるFR領域の置換を含む。

10

【0241】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示の1つ以上のアミノ酸配列に対して実質的な配列同一性を有する1つ以上のアミノ酸配列について開示する。実質的な同一性とは、本明細書に開示の効果が、配列変異の存在下で維持されることを意味する。ある特定の実施形態では、アミノ酸配列は、表1～3に示される重鎖可変領域に対して約90%の同一性、約95%の同一性、又は約99%の同一性を有する。別の実施形態では、アミノ酸配列は、表1～3に示される軽鎖可変領域に対して約90%の同一性、約95%の同一性、又は約99%の同一性を有する。例えば、本開示による抗体又はその抗原結合断片の配列に対して90%の同一性、95%の同一性又は99%の同一性を呈するバリエーションの場合、任意の変異は、CDRではなく、可変領域のフレームワークにおいて生じる。

20

【0242】

ある特定の実施形態では、本開示による抗体又はその断片をコードする核酸は、本明細書に開示のCDR、CDRを含む可変領域、及び可変領域、及び定常領域を含む完全長抗体をコードする核酸である。アミノ酸配列が決定されると、既知の逆転写プログラム、コドン使用頻度などを考慮して、核酸配列を容易に決定することができる。

【0243】

抗体に対する抗原特異性及び親和性

ある特定の好ましい実施形態では、本開示による抗体又はその抗原結合断片は、抗体治療剤／診断剤としての使用に好適なヒトTROP2抗原に対する特異性及び親和性を有する。ある特定の実施形態では、凝集物に対する親和性は、 $KD < 1,000 \text{ nM}$ 、 $< 100 \text{ nM}$ 、 $< 10 \text{ nM}$ 、 $< 1 \text{ nM}$ 、 $< 0.1 \text{ nM}$ 、 $< 0.01 \text{ nM}$ 、又は $< 0.001 \text{ nM}$ であり得、例えば、 $10^{-6} \text{ M} \sim 10^{-12} \text{ M}$ であり得る。

30

【0244】

抗体の産生

本開示において、非ヒト抗体は、例えば、任意の抗体産生動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ロバ、又は非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル若しくはアカゲザルなどのサル）若しくは類人猿（例えば、チンパンジー）に由来し得る。非ヒト抗体は、当技術分野で既知の方法を使用することによって動物を免疫することによって、産生することができる。本開示の実施形態によるヒト化抗体を産生するための方法については、米国特許出願第15／532598号を参照されたい。完全ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を含む形質転換させた動物に抗原を投与することによって、又はヒト抗体レパートリーを発現するファージディスプレイライブラリーを抗原で処理し、次いで標的抗体を選択することによって、産生することができる。抗体は、ポリクローナル若しくはモノクローナルであり得るか、又は組換えDNAの発現を通じて細胞宿主内で合成され得る。

40

【0245】

モノクローナル抗体 (monoclonal antibody、mAb) は、従来のモノクローナル抗体方法、例えば、文献 (Kohler and Milstein, 1975, Nature 256: 495を参照されたい) の標準的な体細胞ハイブリダイゼーション技術を使用して産生され得る。

50

【0246】

抗体を発現させるための方法

本明細書に開示の抗体は、ハイブリドーマ細胞株又はハイブリドーマ以外の発現細胞株において発現され得る。抗体をコードする発現構築物は、哺乳動物、昆虫、又は微生物宿主細胞を形質転換するために使用され得る。プラスミドなどの構築物は、ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入するための様々な既知の方法のうちのいずれかを使用して、前述の記載に記載されるように産生され得る。具体的な方法は、宿主細胞の種類に応じて変動し得る。異種ポリヌクレオチドを哺乳動物細胞に導入するための方法は、当技術分野で広く既知であり、例えば、デキストラン媒介性移入、リン酸カルシウム沈殿、ポリブレン媒介性移入、プロトプラスト融合、電気泳動、リボソームを使用する移入されたポリヌクレオチドのカプセル化、核酸と正に荷電した脂質との混合、及び核へのDNAの直接マイクロインジェクションが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0247】

治療目的のための抗ヒトTROP2抗体薬物-コンジュゲートの使用

がんにおけるTROP2の発現は、がん患者の予後不良に関連付けられ、がん転移にも影響を及ぼすことが知られている。例えば、TROP2は、肺がん、小細胞肺がん、消化管がん、結腸がん、腸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、膀胱がん、膵臓がん、脳がん、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫、及び黒色腫などにおいて過剰発現される。抗がん抗体治療のために、例えば、抗ヒトTROP2抗体は、本明細書に記載されるように、TROP2過剰発現がん細胞を除去するために、リンカーを介して様々な細胞毒性薬剤に連結された形態で使用され得る。したがって、TROP2に結合する抗体は、単独で、又は抗がん化学療法剤、細胞毒性剤、又は放射性物質に結合された形態で使用され得、抗がん標的を標的とするCAR-T細胞などの細胞治療剤として具体化され得、したがって、TROP2発現細胞に指向する標的化治療剤として使用され得る。

20

【0248】

治療方法：薬学的製剤及び投与経路

本開示の実施形態はまた、抗体-薬物コンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を使用する治療方法を提供する。ある特定の実施形態では、抗体-薬物コンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が、患者に提供される。抗体-薬物コンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、がん細胞の表面上に発現されたヒトTROP2に結合することによって、がん細胞転移を阻害する。ある特定の実施形態では、細胞毒性剤に結合した形態の抗体は、がん細胞の表面上に発現されるヒトTROP2に結合し、それによって、抗体に結合した細胞毒性剤をがん細胞に特異的に送達して、がん細胞の死を誘導する。ある特定の実施形態では、同じ標的又は別の標的に対して特異的な抗体の形態の抗体は、がん細胞の表面上に発現されるヒトTROP2に結合し、それによって、がん細胞に対する複数の抗体の特異性を増加させるか、又はがん細胞と免疫細胞などの他のタイプの細胞との間の接続を誘導して、がん細胞の死を誘導する。

30

【0249】

また提供されるのは、治療有効量の抗体-薬物コンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、並びに薬学的に許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤、及び／又はアジュバントを含む、薬学的組成物である。また、例えば、そのような薬学的組成物を投与することによってがん患者を治療する方法が提供される。「患者」という用語は、ヒト患者を含む。

40

【0250】

薬学的組成物は、薬学的に許容される担体を含み得る。担体は、賦形剤、希釈剤、又はアジュバントを含むことを意味するように使用される。担体は、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンプン、アカシアゴム、アルギン酸塩、ゼラチン、リン酸カルシウ

50

ム、ケイ酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、水、生理食塩水、PBSなどの緩衝液、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油からなる群から選択され得る。組成物は、充填剤、抗凝固剤、潤滑剤、湿潤剤、香味剤、乳化剤、保存剤、又はそれらの組み合わせを含み得る。

【0251】

薬学組成物は、一般方法に従って、任意の製剤として調製され得る。組成物は、経口投与用製剤（例えば、粉末、錠剤、カプセル、シロップ、丸剤、又は顆粒）、又は非経口投与用製剤（例えば、注射剤）へと製剤化され得る。加えて、組成物は、全身又は局所製剤として調製され得る。

10

【0252】

薬学的組成物は、有効量の抗体又はその抗原結合断片、抗がん剤、又はそれらの組み合わせを含み得る。「有効量」という用語は、防止又は治療を必要とする個体に投与されると、防止又は治療効果を呈するのに十分な量を指す。有効量は、当業者によって選択される細胞又は個体に応じて適切に選択され得る。有効量は、疾患の重症度、患者の年齢、体重、健康、及び性別、薬物に対する患者の感受性、投与時間、投与経路、排泄速度、治療期間、並びに使用される組成物と組み合わせる又は同時に使用される薬物、並びに医療分野で周知の他の要因を含む要因に従って決定され得る。

【0253】

薬学的組成物の投薬量は、例えば、成人当たり $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $30 \text{mg}/\text{kg}$ 、任意選択で、 $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ ～ 約 $30 \text{mg}/\text{kg}$ 、又はあるいは $0.3 \text{mg}/\text{kg}$ ～ 約 $20 \text{mg}/\text{kg}$ の範囲であり得る。薬学的組成物は、1日1回、1日複数回、1～4週間毎に1回、又は1年に1～12回投与され得る。

20

【0254】

以下、例及び実験例を参照してより詳細に、本開示について記載する。

【0255】

以下の例及び実験例は、本開示の理解を補助することを意図しており、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【0256】

定義

本開示において別段の定義がない限り、本明細書で使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される通りの意味を有する。更に、別段の文脈上の具体的な必要性がない限り、単数形は、複数形を含み、複数形は、単数形を含む。一般に、本明細書に記載の化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及びがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学及びタンパク質及び核酸化学に関連して使用される命名法、及びそれらの技術は、当技術分野で周知であり、一般的に使用されているものである。

30

【0257】

本開示の方法及び技術は、通常、別段の示しが無い限り、当技術分野で周知であり、本明細書全体で引用及び考察される様々な一般的かつより具体的な参考文献に記載の従来の方法に従い、行われる。例えば、「Principles of Neural Science」, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000)、Motulsky, 「Intuitive Biostatistics」, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., 「Molecular Cell Biology, 4th ed.」, W. H. Freeman & Co., New York (2000)、Griffiths et al., 「Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.」, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999)、及びGilbert et al., 「Developmental Biology, 6th ed.」, Sinauer Associates, Inc., S

40

50

underland, MA (2000) を参照されたい。

【0258】

本明細書で使用される化学用語は、本明細書で別段の定義がない限り、「The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C. A. (1985) に例示されるように、当技術分野での従来の使用法に従って使用される。

【0259】

上記の全て、及び本出願で言及されている任意の他の刊行物、特許、及び公開された特許出願は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾する場合は、特定の定義を含む本明細書が優先される。

10

【0260】

「薬剤」という用語は、本明細書では、化合物（有機又は無機化合物、化合物の混合物など）、生物学的高分子（核酸、抗体、その一部、並びにヒト化、キメラ及びヒト抗体及びモノクローナル抗体、タンパク質又はその一部、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物）、又は細菌、植物、真菌、若しくは動物（特に哺乳動物）の細胞若しくは組織などの生物学的材料から作製された抽出物を示すために使用される。薬剤には、例えば、構造がわかっている薬剤及び構造がわかっていない薬剤が含まれる。

【0261】

「患者」、「対象」、又は「個人」は互換的に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語には、ヒト、霊長類、家畜（ウシ、ブタなどを含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、及びげっ歯類（例えば、マウス、ラット）などの哺乳動物が含まれる。

20

【0262】

対象への物質、化合物又は薬剤の「投与すること」又は「投与」は、当技術分野で既知の様々な方法のうちの1つを使用して行うことができる。例えば、化合物又は薬剤は、静脈内、動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼、舌下、経口（摂取による）、鼻腔内（吸入による）、脊髄内、脳内、及び経皮（吸収による、例えば、皮膚管を通して）に投与することができる。化合物又は薬剤はまた、充電式若しくは生分解性ポリマーデバイス又は他のデバイス、例えば、パッチ及びポンプ、又は化合物又は薬剤の持続、徐放又は制御放出を提供する製剤によって適切に導入することができる。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び／又は1期間以上の長期間にわたって行うことができる。

30

【0263】

物質、化合物又は薬剤を対象に投与する適切な方法はまた、例えば、対象の年齢及び／又は身体的状態、並びに化合物又は薬剤の化学的及び生物学的特性（例えば、溶解度、消化性、生物学的利用能、安定性及び毒性）に依存する。いくつかの実施形態では、化合物又は薬剤は、経口的に、例えば、摂取によって対象に投与される。いくつかの実施形態では、経口投与される化合物若しくは薬剤は、持続放出又は徐放性製剤であるか、又はそのような徐放性又は持続放出のためのデバイスを使用して投与される。

【0264】

本明細書で使用される場合、「共同投与」という句は、以前に投与された治療薬が依然として体内で有効である間に第2の薬剤が投与されるような2つ以上の異なる治療薬の任意の形態の投与を指す（例えば、2つの薬剤は同時に患者に効果的であり、2つの薬剤の相乗効果が含まれ得る）。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤で、又は別々の製剤で、同時に又は連続して投与することができる。したがって、そのような治療を受ける個人は、異なる治療薬の複合効果から恩恵を受けることができる。

40

【0265】

本明細書で使用される場合、「任意選択」又は「任意選択で」という用語は、後に記載するイベント又は状況が発生する可能性がある、又は発生しない可能性があることを意味し、説明には、イベント又は状況が発生する場合と発生しない場合が含まれる。例えば、

50

「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキルが置換され得る場合、並びにアルキルが置換されていない場合を指す。

【0266】

本発明の化合物上の置換基及び置換パターンは、容易に入手可能な出発物質から、当技術分野で既知の技術、並びに以下に記載の方法によって、容易に合成され得る化学的に安定な化合物を生じるように当業者によって選択され得ることが理解される。置換基自体が複数の基で置換されている場合、安定した構造が得られる限り、これらの複数の基は、同じ炭素上又は異なる炭素上にあり得ることが理解される。

【0267】

本明細書で使用される場合、「任意選択で置換された」という用語は、所与の構造中の1～6つの水素ラジカルを、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ニトロ、シリル、アシル、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-O-C(=O)-CH_2-O-$ アルキル、 $-O-P(O)(O-アルキル)_2$ 又は $-CH_2-O-P(O)(O-アルキル)_2$ を含むがこれらに限定されない特定の置換基のラジカルで置き換えることを指す。好ましくは、「任意選択で置換された」とは、所与の構造中の1～4つの水素ラジカルを上記の置換基で置き換えることを指す。より好ましくは、1～3つの水素ラジカルは、上記の置換基によって置き換えられる。置換基を更に置換することができることが理解される。

【0268】

本明細書で使用される「コンジュゲート」という用語は、細胞毒性化合物の1つ以上の分子に共有結合している細胞結合剤を指す。これに関して、「細胞結合剤」は、生物学的標的に対して親和性を有する分子であり、例えば、抗体、特にモノクローナル抗体、又は抗体断片であり得、結合剤は、生物学的活性化合物を生物学的標的に指向させるように機能する。ある特定の実施形態では、コンジュゲートは、細胞表面抗原を通じて腫瘍細胞を標的とするように設計され得る。抗原は、異常な細胞型において過剰発現又は発現される細胞表面抗原であり得る。具体的には、標的抗原は、増殖性細胞（例えば、腫瘍細胞）上でのみ発現され得る。標的抗原は、通常、増殖性組織と正常な組織との間の異なる発現に基づいて選択され得る。本開示では、抗体は、リンカーに結合している。

【0269】

本開示において、ポリペプチド、例えば、抗原結合断片、タンパク質、又は抗体の「バリエーション」は、他のポリペプチド配列と比較して、1つ以上のアミノ酸残基において挿入、欠失、付加、及び／又は置換が生じたポリペプチドであり、融合ポリペプチドを含む。タンパク質バリエーションはまた、タンパク質酵素切断、リン酸化、又は他の翻訳後修飾によって修飾されているが、本明細書に開示の抗体の、ROR1に対する結合及び特異性などの生物学的活性を保持しているものを含む。バリエーションは、本開示による抗体又はその抗原結合断片の配列に対して、約99%の同一性、約98%の同一性、約97%の同一性、約96%の同一性、約95%の同一性、約94%の同一性、約93%の同一性、約92%の同一性、約91%の同一性、約90%の同一性、約89%の同一性、約88%の同一性、約87%の同一性、約86%の同一性、約85%の同一性、約84%の同一性、約83%の同一性、約82%の同一性、約81%の同一性、又は約80%の同一性を有し得る。同一性パーセント(%)又は相同性は、当技術分野で既知の方法によって計算することができる。

【0270】

ある特定の実施形態では、相同性又は同一性パーセントは、 $100 \times [(同じ位置) / 分(TGA, TGB)]$ によって計算することができ、TGA及びTGBが、比較される配列A及びBにおける残基の数及び内部ギャップ位置の合計である(Russell et al., J. Mol. Biol., 244:332-350 (1994))。

【0271】

本開示において、保存的アミノ酸置換は、ポリペプチドの活性又は抗原ラインに実質的

に影響を及ぼさない置換を指す。ポリペプチドは、1つ以上の保存的置換を含み得る。その非限定的な例を、以下の表3に示す。

【0272】

本明細書で使用されるポリペプチドの「誘導体」という用語は、挿入、欠失、付加、又は置換バリエーションとは異なる、他の化学部分とのコンジュゲーションを通じた1つ以上の残基での化学修飾を有するポリペプチドを指す。

【0273】

ポリペプチド、核酸、宿主細胞などに関して本明細書で使用される「天然に存在する」という用語は、天然に存在する物質を指す。

【0274】

2つのポリヌクレオチド又はポリペプチド配列間の「配列同一性パーセント」又は「同一性パーセント」という用語は、2つの配列の最適なアラインメントのために導入される必要がある付加又は欠失（すなわち、ギャップ）を考慮して、比較ウィンドウにわたり配列によって共有される同一の一致した位置の数を指す。一致した位置は、同一のヌクレオチド又はアミノ酸が標的配列及び参照配列の両方に存在する任意の位置である。ギャップは、ヌクレオチドでもアミノ酸でもないもので、標的配列に存在するギャップは計数されない。同様に、参照配列からのヌクレオチド又はアミノ酸ではなく、標的配列ヌクレオチド又はアミノ酸が計数されるので、参照配列に存在するギャップは、計数されない。配列同一性のパーセンテージは、同一のアミノ酸残基又は核酸塩基が両方の配列に生じる位置の数を決定して、一致した位置の数を得、一致した位置の数を比較ウィンドウにおける位置の総数によって除算し、その結果に100を乗算して配列同一性のパーセンテージを得ることによって計算される。配列の比較及び2つの配列間の配列同一性パーセントの決定は、容易に利用可能なソフトウェアプログラムを使用して達成することができる。好適なソフトウェアプログラムは、様々な源から入手可能であり、タンパク質配列及びヌクレオチド配列の両方のアラインメントのためのものである。配列同一性パーセントを決定するための1つの好適なプログラムは、米国政府のNational Center for Biotechnology Information BLASTウェブサイト（blast.ncbi.nlm.nih.govのワールドワイドウェブ）から入手可能な一連のプログラムのBLASTの一部であるblast2seqである。blast2seqは、BLASTN又はBLASTPアルゴリズムのいずれかを使用して2つの配列間の比較を行う。BLASTNは、核酸配列を比較するために使用され、BLASTPは、アミノ酸配列を比較するために使用される。他の好適なプログラムは、例えば、一連のバイオインフォマティクスプログラムのEMBOSSの一部であるNeedle、Stretcher、Water、又はMatcherであり、European Bioinformatics Institute（EBI）のワールドワイドウェブebi.ac.uk/Tools/psaからも入手可能である。

【0275】

本明細書で使用される場合、ペプチド、ポリペプチド、又は抗体配列に関する「相溶性」は、配列を整列させ、必要な場合、ギャップを導入して、最大の配列同一性パーセントを達成した後で、任意の保存的置換を配列同一性の一部とみなさずに、特定のペプチド又はポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列におけるアミノ酸残基のパーセンテージを指す。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、又はMEGALIGN（商標）（DNASTAR）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当技術分野内である様々な方式において達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要とされる当技術分野で既知の任意のアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。

【0276】

本開示において、「親和性」は、抗体又はその抗原結合断片と抗原との間の相互作用の

10

20

30

40

50

強さであり、抗原のサイズ、形状、及び／又は電荷などの抗原の特性、並びに抗体又はその抗原結合断片のCDR配列によって決定される。親和性を決定するための方法は、当技術分野で既知であり、参照として以下が使用され得る。

【0277】

抗体又はその抗原結合断片は、解離定数(KD)が $\leq 10^{-6}$ Mである場合、抗原などのその標的に「特異的に結合する」と呼ばれる。抗体は、KDが $\leq 1 \times 10^{-8}$ Mである場合、「高親和性」で標的に特異的に結合する。

【0278】

本開示で使用される場合、抗体又は免疫グロブリンの鎖(重鎖又は軽鎖)の「抗原結合断片」は、完全長鎖と比較していくつかのアミノ酸を欠くが、抗原に特異的に結合することができる、抗体の一部を含む。この断片は、断片が標的抗原に特異的に結合することができるか、又は他の抗体若しくはその抗原結合断片と競合して特定のエピトープに結合することができるという点で、生物学的活性を有するとみなすことができる。ある特定の実施形態では、そのような断片は、完全長軽鎖又は重鎖中に存在する少なくとも1つのCDRを含み、いくつかの実施形態では、短鎖重鎖及び／若しくは軽鎖、又はそれらの一部を含む。この生物学的に活性な断片は、組換えDNA技術によって産生され得るか、又は例えば、インタクトな抗体を酵素的又は化学的に切断することによって産生され得る。免疫学的に機能的な免疫グロブリン断片としては、Fab、Fab、F(ab)2、scFab、dsFv、Fv、scFv、scFv-Fc、ダイアボディ、ミニボディ、

cab、及びdAbが挙げられるがこれらに限定されず、ヒト、マウス、ラット、ラクダ科動物、又はウサギを含むがこれらに限定されない任意の哺乳動物に由来し得る。本開示において開示の1つ以上のCDRなどの抗体の機能的部分は、共有結合によって二次タンパク質又は小化合物と連結され得、それによって、特定の標的に対する標的化治療剤として使用され得る。

【0279】

本開示において、「Fc」領域は、抗体のCH2及びCH3ドメインを含む2つの重鎖断片を含む。これらの2つの重鎖断片は、2つ以上のジスルフィド結合及びCH3ドメインの疎水性相互作用によって互いに連結される。

【0280】

本開示において、「Fab断片」は、1つの軽鎖と、可変領域及びCH1のみを含む1つの重鎖とからなる。Fab分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。scFabでは、2つの分子のFabが柔軟なリンカーによって連結されている。

【0281】

本開示において、「Fab'断片」は、Fab断片に加えて、重鎖のCH1ドメインとCH2ドメインとの間の領域を含む。ジスルフィド結合は、2つの分子のFab'断片の2つの重鎖の間に形成され得、F(ab')2分子を形成する。

【0282】

本開示において、上述の「F(ab')2断片」は、2つの軽鎖と、可変領域CH1、及びCH1ドメインとCH2ドメインとの間の定常領域の一部を含む2つの重鎖と、を含み、2つの重鎖の間には鎖間ジスルフィド結合が形成されている。したがって、F(ab')2断片は、2つのFab'断片からなり、2つのFab'断片は、それらの間のジスルフィド結合によって互いに接合されている。

【0283】

本開示において、「Fv領域」は、重鎖及び軽鎖の各可変領域を含むが、定常領域を含まない、抗体の断片である。sdFVでは、重鎖及び軽鎖は、ジスルフィド結合によって連結されている。scFcでは、Fvは、柔軟なリンカーによって連結されている。scFv-Fcでは、Fcは、scFVに連結されている。ミニボディでは、CH3は、scFVに連結されている。ダイアボディは、2つの分子のscFVを含む。

【0284】

10

20

30

40

50

本開示において、「単鎖Fv」又は「scFv」抗体断片は、抗体のVH及びVLドメインを含み、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖内に存在する。加えて、Fvポリペプチドは、scFvが抗原結合のための標的構造を形成することを可能にするVhドメインと、VLドメインとの間にポリペプチドリンカーを含み得る。

【0285】

本開示において、「短鎖抗体(cab)」は、重鎖及び軽鎖可変領域が柔軟なリンカーによって連結されている、重鎖又は軽鎖定常領域のうちの1つの定常領域を含む、単一ポリペプチド鎖である。短鎖抗体については、米国特許第5,260,203号を参照することができ、短鎖抗体は、参照により本明細書に開示されている。

【0286】

本開示において、「ドメイン抗体(dAb)」は、重鎖の可変領域又は軽鎖の可変領域のみを含む免疫学的に機能的な免疫グロブリン断片である。ある特定の実施形態では、2つ以上のVH領域は、ペプチドリンカーを介した共有結合によって連結されて、二価ドメイン抗体を形成する。この二価ドメイン抗体の2つのVH領域は、同じか又は異なる抗原を標的とし得る。

【0287】

本開示において、「相補性決定領域」(CDR；(すなわち、CDR1、CDR2、及びCDR3)は、抗原への結合に必要である、抗体の可変ドメインのアミノ酸残基を示す。各可変ドメインは、典型的には、CDR1、CDR2、及びCDR3として同定される3つのCDRドメインを有する。

【0288】

本開示において、「フレームワーク領域」(FR)は、CDR残基以外の可変ドメイン残基である。各可変ドメインは、典型的には、FR1、FR2、FR3、及びFR4として同定される4つのFRを有する。

【0289】

本開示において、「二価抗原結合タンパク質」又は「二価抗体」は、2つの抗原結合部位を含む。二価抗体に含まれる2つの抗原結合部位は、同じ抗原特異性を有し得るか、又は抗原結合部位が異なる抗原に結合する二重特異性抗体であり得る。

【0290】

本開示において、「多重特異性抗原結合タンパク質」又は「多重特異性抗体」は、2つ以上の抗原又はエピトープを標的とする。

【0291】

本開示において、「リンカー」は、細胞毒性化合物を抗体に共有結合させる化合物を指す。

【0292】

本開示において、「非置換又は置換」は、非置換であっても置換されていてもよい親基を指すために使用され、「置換」は、少なくとも1つの置換基を有する親基を指し、置換基は、親基と共有結合又は縮合した化学部分を指す。

【0293】

本開示において、「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを指す。

【0294】

本開示において、「アルキル」は、脂肪族又は脂環式、飽和又は不飽和(不飽和、完全不飽和)炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分である。本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、C₁~C₁₀直鎖アルキル基又はC₁~C₁₀分岐鎖アルキル基を含むがこれらに限定されない飽和脂肪族基を指す。好ましくは、「アルキル」基は、C₁~C₆直鎖アルキル基又はC₁~C₆分岐鎖アルキル基を指す。最も好ましくは、「アルキル」基は、C₁~C₄直鎖アルキル基又はC₁~C₄分岐鎖アルキル基を指す。「アルキル」の例には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオ-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘ

10

20

30

40

50

キシル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、1-オクチル、2-オクチル、3-オクチル又は4-オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキル」基は、任意選択で置換することができる。更に、「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を指す。好ましい実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格に30個以下（例えば、直鎖ではC₁₋₃₀、分岐鎖ではC₃₋₃₀）、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。飽和アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどを挙げることができ、飽和線状アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ペンチル（アミル）、n-ヘキシル、n-ヘプチルなどを挙げることができ、飽和分岐環式アルキルの例としては、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなどを挙げることができる。

10

【0295】

「アシル」という用語は、当技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-によって表される基を指す。

【0296】

「アシルアミノ」という用語は、当技術分野で認識されており、アシル基で置換されたアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH-によって表すことができる。

【0297】

「アシルオキシ」という用語は、当技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-によって表される基を指す。

20

【0298】

「C_{x~y}」又は「C_{x~y}」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシなどの化学部分と組み合わせて使用される場合、鎖にx~y個の炭素を含有する基を含むことを意味する。C₀アルキルは、基が末端位置にある水素を示し、内部の場合は結合を示す。例えば、C_{1~6}アルキル基には、鎖に1~6つの炭素原子が含有されている。

【0299】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

30

【0300】

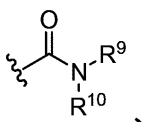
本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS-で表すことができる。

【0301】

本明細書で使用される「アミド」という用語は、以下の基を指し、

【0302】

【化47】



40

式中、R⁹及びR¹⁰は、各々独立して、水素又はヒドロカルビル基を表すか、又はR⁹及びR¹⁰は、それらが結合しているN原子と一緒に、環構造に4~8つの原子を有する複素環を完成する。

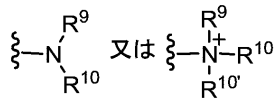
【0303】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当技術分野で認識されており、非置換及び置換アミンの両方、その塩、例えば、以下によって表すことができる部分

【0304】

50

【化 4 8】



を指し、式中、 R^9 、 R^{10} 、及び $\text{R}^{10'}$ は、各々独立して、水素又はヒドロカルビル基を表すか、又は R^9 及び R^{10} は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に4～8つの原子を有する複素環を完成する。

【0305】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

10

【0306】

「アラルキル」という用語は、当技術分野で認識されており、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0307】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、 $-\text{OR}$ を指し、式中、 R が、アルキル基であり、その例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 sec -ブトキシ、イソブトキシ、 tert -ブトキシなどを挙げることができる。

【0308】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有するアルキルである。不飽和アルケニル基の例としては、エテニル（ビニル、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-プロペニル（ $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ）、2-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、及びヘキセニルを挙げることができる。

20

【0309】

本開示において、本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を指し、不飽和アルキニル基の例としては、エチニル及び2-プロピニルを挙げることができる。

【0310】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ を指す。

30

【0311】

本明細書で使用される「ホルミル」という用語は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ を指す。

【0312】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分を指す。例えば、「 C_5-7 アリール」という用語は、芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分である、5～7つの環原子を有する部分を指し、「 C_5-10 アリール」という用語は、芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分である、5～10個の環原子を有する部分を指す。これに関して、接頭辞（ C_5-7 、 C_5-10 など）は、それらが炭素原子であるかヘテロ原子であるかにかかわらず、環原子の数又は環原子の数の範囲を指す。例えば、「 C_5-6 アリール」という用語は、5又は6つの環原子を有するアリール基を指す。これに関して、環原子は、「カルボアリール基」におけるように全て炭素原子であり得る。カルボアリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、アズレン、アントラセン、フェナントレン、ナフタセン、及びピレンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。少なくとも1つが芳香環である縮合環を含有するアリール基の例としては、インダン、インデン、イソインデン、テトラリン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、アセフェナントレン、及びアセアントレンから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、環原子は、「ヘテロアリール基」におけるように1つ以上のヘテロ原子を含有し得る。

40

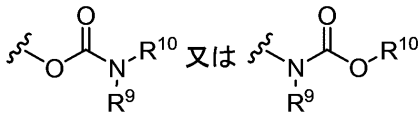
【0313】

50

「カルバメート」という用語は、当技術分野で認識されており、基

【0314】

【化49】



式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して水素又はヒドロカルビル基を表す。

【0315】

本明細書で使用される「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0316】

「炭素環」という用語には、5～7員の単環式及び8～12員の二環式環が含まれる。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和、及び芳香環から選択することができる。炭素環には、1つ、2つ、又は3つ以上の原子が2つの環の間で共有されている二環式分子が含まれる。「縮合炭素環」という用語は、各環が他の環と2つの隣接する原子を共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和、不飽和、及び芳香環から選択することができる。例示的な実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和又は不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロヘキセンに縮合され得る。原子価が許す限り、飽和、不飽和、及び芳香族の二環式環の任意の組み合わせが、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」には、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン及びアダマントタンが含まれる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン及びビスシクロ[4.1.0]ヘプト-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を保持することが可能である任意の1つ以上の位置で置換することができる。

【0317】

「炭酸塩」という用語は、当技術分野で認識されており、基-OCO₂-を指す。

【0318】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、式-CO₂Hによって表される基を指す。

【0319】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、シクリル基であるアルキル基を指し、環式炭化水素化合物の脂環式環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、メチルシクロプロパン、ジメチルシクロプロパン、メチルシクロブタン、ジメチルシクロブタン、メチルシクロペンタン、ジメチルシクロペンタン、及びメチルシクロヘキサンなどの飽和単環炭化水素化合物；又はシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、メチルシクロプロペン、ジメチルシクロプロペン、メチルシクロブテン、ジメチルシクロブテン、メチルシクロペンテン、ジメチルシクロペンテン、及びメチルシクロヘキセンなどの不飽和単環炭化水素化合物；並びにノルカラン、ノルフェネン(norphenen)、及びノルボルネンなど飽和複素環式炭化水素化合物から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0320】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、基-C(O)OR⁹を指し、式中、 R^9 は、ヒドロカルビル基を表す。

【0321】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、酸素を介して別のヒドロカルビル基に結合したヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は

、ヒドロカルビルーオーであり得る。エーテルは、対称又は非対称のいずれかであり得る。エーテルの例には、複素環ーオー複素環及びアリールーオー複素環が含まれるが、これらに限定されない。エーテルには「アルコシアルキル」基が含まれ、これは一般式アルキルーオーアルキルで表すことができる。

【0322】

本明細書で使用される「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ（-F）、クロロ（-Cl）、ブromo（-Br）、及びヨード（-I）を指す。

【0323】

本明細書で使用される「ヘタラルアルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

10

【0324】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

【0325】

本明細書で使用される「複素環式アルキル」という用語は、複素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0326】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、1つ以上のヘテロ原子を含むアリールを指し、その例としては、ピリジン、ピリミジン、ベンゾチオフェン、フリル、ジオキサニル、ピロリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリダジニル、及びピリミジニルを挙げることができる。より具体的には、その例としては、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（アデニン又はグアニン）、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラン、ベンゾトリアゾール、ベンゾチオフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアゾールから誘導される2つの縮合環を有するC₉、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサニル、キノリン、イソキノリン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンから誘導される2つの縮合環を有するC₁₀、ベンゾジアゼピンから誘導される2つの縮合環を有するC₁₁、カルバゾール、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、カルボリン、ピリミジン、ピリドインドールから誘導される3つの縮合環を有するC₁₃、アクリジン、キサンテン、チオキサンテン、オキサントレン、フェノキサチン、フェナジン、フェノキサジン、フェノチアジン、チアントレン、フェナントリジン、フェナントロリン、及びフェナジンから誘導される3つの縮合環を有するC₁₄を挙げることができる。

20

30

【0327】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分を指す。更に、本明細書で使用される「ヘテロシクリル」又は「複素環」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素、及び硫黄から選択される少なくとも1つの環式ヘテロ原子）が環に含まれる、一飽和又は部分的に不飽和の非芳香族化合物又は非芳香族多環系を指す。別段の指定がない限り、ヘテロシクリル基は、3～12個の環原子など、5～10個の環原子などの5～約20個の環原子を有する。したがって、この用語は、環に約1～6つの環式炭素原子と、酸素、窒素、及び硫黄から選択される約1～3つの環式ヘテロ原子とを有する、単一の飽和又は部分的に不飽和な環（例えば、3、4、5、6、又は7員環）を含む。複数の縮合環系の環は、原子価要件が満たされる限り、縮合、スピロ、及び架橋結合を通じて互いに連結されていてもよい。複素環の例としては、アゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、キヌクリジン、N-プロモピロリジン、N-クロロピペリジンなどが挙げられる。

40

50

【0328】

本明細書で使用される「ヒドロカルビル」という用語は、 $=O$ 又は $=S$ 置換基を有しない炭素原子を介して結合しており、典型的には少なくとも1つの炭素－水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意選択でヘテロ原子を含めることができる基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、更にはトリフルオロメチルなどの基は、本出願の目的ではヒドロカルビルとみなされるが、アセチル（結合炭素上に $=O$ 置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して結合する）などの置換基ではない。ヒドロカルビル基には、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0329】

本明細書で使用される「ヒドロキシアリール」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0330】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシなどの化学部分と組み合わせて使用される場合の「低級」という用語は、置換基に10個以下、好ましくは6つ以下の原子が存在する基を含むことを意味する。例えば、「低級アルキル」は、10個以下、好ましくは6つ以下の炭素原子を含むアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシ置換基は、例えば、引用においてヒドロキシアリール及びアラルキル（この場合、例えば、アルキル置換基の炭素原子を数えるときに、アリール基内の原子は数えられない）、それらが単独で又は他の置換基と組み合わせて現れるかどうかにかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、又は低級アルコキシである。

【0331】

「ポリシクリル」、「ポリサイクル」、及び「多環式」という用語は、2つ以上の原子が2つの隣接する環（例えば、環は「縮合環」である）に共通である、2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリル）を指す。多環の各環は、置換又は非置換され得る。特定の実施形態では、多環の各環は、環中に3～10個の原子、好ましくは5～7つの原子を含有する。

【0332】

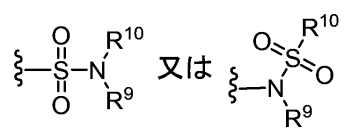
「硫酸塩」という用語は、当技術分野で認識されており、基 $-OSO_3H$ 、又はその薬学的に許容される塩を指す。

【0333】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野で認識されており、以下の一般式によって表される基を指し、

【0334】

【化50】



式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して水素又はヒドロカルビルを表す。

【0335】

「スルホキシド」という用語は、当技術分野で認識されており、基 $-S(O)-$ を指す。

【0336】

「スルホン酸塩」という用語は、当技術分野で認識されており、基 $-SO_3H$ 、又はその薬学的に許容される塩を指す。

【0337】

「スルホン」という用語は、当技術分野で認識されており、基 $-S(O)_2-$ を指す。

【0338】

「置換された」という用語は、骨格の1つ以上の炭素上の水素を置換する置換基を有する部分を指す。「置換」又は「～で置換された」は、そのような置換が置換原子及び置換基の許容原子価に従う、並びに置換が、例えば、転位、環化、脱離などによるような変換を自発的に受けない、安定な化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。許容される置換基は、1つ以上であり、適切な有機化合物について同じであるか、又は異なり得る。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び／又は任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分を含むことができる。炭化水素鎖上で置換された部分は、適切な場合、それ自体で置換され得ることが当業者によって理解されるであろう。

10

20

【0339】

本明細書で使用される「チオアルキル」という用語は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0340】

本明細書で使用される「チオエステル」という用語は、基 $-C(O)SR^9$ 又は $-SC(O)R^9$ を指し、式中、 R^9 が、ヒドロカルビルを表す。

【0341】

本明細書で使用される「チオエーテル」という用語は、酸素が硫黄で置き換えられているエーテルと同等である。

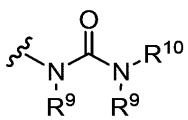
30

【0342】

「尿素」という用語は、当技術分野で認識されており、以下の一般式によって表すことができ、

【0343】

【化51】



40

式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して水素又はヒドロカルビルを表す。

【0344】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、機能又は活性（細胞増殖など）の阻害又は抑制、並びに機能又は活性の増強を含む。

【0345】

本開示の方法及び組成物に有用な化合物の多くは、それらの構造中に少なくとも1つの立体中心を有する。この立体中心は、R又はS配置で存在する場合があり、当該R及びS表記は、Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30に記載の規則に対応して使用される。本開示は、化合物、塩、プロドラッグ又はそれらの混合物（立体異性体の全ての可能な混合物を含む）のエナンチオマー及びジアステレオ異性体形態など

50

の全ての立体異性体形態を企図する。例えば、国際公開第 0 1 / 0 6 2 7 2 6 号を参照されたい。

【0346】

更に、アルケニル基を含む特定の化合物は、Z（ツザメン）又は E（エントゲーゲン）異性体として存在する可能性がある。それぞれの場合において、本開示は、混合物及び別個の個々の異性体の両方を含む。

【0347】

「プロドラッグ」又は「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、投与後に宿主中で代謝され、例えば、加水分解又は酸化されて、本開示の化合物（例えば、式 I の化合物）を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例には、活性化合物の機能的部分に生物学的に不安定又は切断可能な（保護）基を有する化合物が含まれる。プロドラッグには、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、又は脱リン酸化して活性化合物を生成することができる化合物が含まれる。生物学的に不安定又は切断可能な（保護）基としてエステル又はホスホロアミド酸を使用するプロドラッグの例は、米国特許第 6, 8 7 5, 7 5 1 号、同第 7, 5 8 5, 8 5 1 号、及び同第 7, 9 6 4, 5 8 0 号に開示されており、それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。本開示のプロドラッグは、代謝されて式 I の化合物を生成する。本開示は、その範囲内に、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを含む。好適なプロドラッグの選択及び調製のための従来
10
20

【0348】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、薬用又は治療用途の薬物を調製するのに有用な液体又は固体のフィルター、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。

【0349】

本明細書で使用される「溶解度の対数」、「Log S」又は「log S」という用語は、化合物の水溶性を定量化するために当技術分野で使用されている。化合物の水溶性は、その吸収及び分布特性に著しく影響を及ぼす。溶解度が低いと、吸収が不十分になることがよくある。Log S 値は、mol / リットルで測定された溶解度の単位ストリップ対数（10 進数）である。
30

【0350】

本開示において、接頭辞（例えば、C₁₋₁₂、C₃₋₈ など）は、それらが炭素原子であるかヘテロ原子であるかにかかわらず、環原子の数又は環原子の数の範囲を指す。例えば、本明細書で使用される「C₃₋₆ ヘテロシクリル」という用語は、3 ～ 6 つの環原子を有するヘテロシクリル基に関する。

【0351】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、インビボでの生理学的条件下で（例えば、酵素的酸化、還元及び／又は加水分解）、酵素又は胃酸の作用によってピロロベンゾジアゼピン薬に直接又は間接的に変換され得る化合物を指す。
40

【0352】

本開示において、「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される遊離酸によって形成された酸付加塩であってもよく、有機酸又は無機酸が、遊離酸として使用され得る。

【0353】

有機酸の例としては、クエン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、ギ酸、プロピオン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルコン酸、メタースルホン酸、グリコール酸、コハク酸、4-トルエンスルホン酸、グルタミン酸、及びアスパラギン酸が挙げられるが、これらに限定されない。また、無機酸の例としては、塩酸、臭素酸、硫酸、及びリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0354】

10

20

30

40

50

例えば、化合物が、アニオンであるか又はイニオン (i n i o n) であり得る (例えば、 $-COOH$ が、 $-COO^-$ であり得る) 官能基を有する場合、化合物は、好適なカチオンと塩を形成し得る。好適な無機カチオンの例としては、 Na^+ 及び K^+ などのアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} などのアルカリ土類金属カチオン、並びに Al^{3+} などの他のカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン (すなわち、 NH_4^+) 及び置換アンモニウムイオン (例えば、 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、及び NR_4^+) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0355】

いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は、以下のもの：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、並びにリジン及びアルギニンなどのアミノ酸から誘導されるものである。典型的な四級アンモニウムイオンの例としては、 $N(CH_3)_4^+$ が挙げられる。

10

【0356】

化合物が、カチオンであるか又はカチオンであり得る (例えば、 $-NH_2$ が、 $-NH_3^+$ であり得る) 官能基を有する場合、化合物は、好適なアニオンと塩を形成し得る。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0357】

好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸：2-アセチオキシ (acetioxybenzoic) 安息香酸、酢酸、アルコールビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルテプトン (glutep tonic) 酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パルミン酸 (palmic acid)、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。好適な高分子有機アニオンの例としては、以下の高分子酸：タンニン酸及びカルボキシメチルセルロースから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0358】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、本開示による化合物と溶媒分子との間の分子複合体を指し、その例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、又はそれらの混合溶媒に結合した本開示による化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0359】

活性化合物の等価な溶媒和物を調製、精製、及び／又は取り扱うことが好都合又は望ましい場合がある。「溶媒和物」という用語は、本明細書では、溶質 (例えば、活性化合物又はその塩) と溶媒との複合体を指すために、その従来の意味で使用される。溶媒が水である場合、溶媒和物は、便宜上、一水和物、二水和物、又は三水和物などの水和物と称され得る。

40

【0360】

本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」という語句は、(投与量、並びに投与期間及び手段についての) 目標の治療結果を達成するために必要とされる量を指す。有効用量は、対象に最小の治療利益を与えるのに必要な活性化剤の最小量であり、毒性用量未満である。例えば、投薬量は、患者当たり約 100 ng ～約 100 mg/kg の範囲

50

、より典型的には約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の範囲であり得る。活性化合物が、塩、エステル、アミド、プロドラッグなどである場合、投薬量は、親化合物のものに基づいて計算され、したがって、使用される実際の重量は、比例して増加する。本開示によるピロロベンゾジアゼピン化合物は、単位剤形当たり $0.1 \text{mg} \sim 3000 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 2000 \text{mg}$ 、又は $10 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ の活性成分を含むように製剤化され得るが、本開示は、それらに限定されない。約 $0.05 \mu\text{M} \sim 100 \mu\text{M}$ 、約 $1 \mu\text{M} \sim 50 \mu\text{M}$ 、又は約 $5 \mu\text{M} \sim 30 \mu\text{M}$ の活性化合物のピーク血漿濃度を得るための活性成分が投与され得る。例えば、静脈内注射を介して、生理食塩水中 $0.1 \text{w} / \text{v} \% \sim 5 \text{w} / \text{v} \%$ の活性成分の溶液が投与され得る。

【0361】

10

薬学的組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、不活性化、及び排出速度、並びに当業者に既知の他の要因によって決定され得る。投薬量は、症状／疾患の重症度に応じて変動し得る。加えて、特定の患者に対する投薬量及び投与方法は、患者の症状／疾患の重症度、必要性、年齢、薬物応答などを考慮して、投与監督者の専門的な判断に従って調節され得、本明細書に記載の濃度範囲は、一例に過ぎず、特許請求される組成物の実施形態を限定することを意図するものではない。加えて、活性成分は、1回投与され得るか、又ははるかに少ない投薬量の活性成分が、複数用量でも投与され得る。

【0362】

本明細書で使用される「リンカー」という用語は、細胞毒性化合物を抗体に共有結合させる化合物を指す。

20

【0363】

本明細書で使用される「細胞内で切断された」及び「細胞内切断」という用語は、抗体構築物－活性薬剤コンジュゲートに対する細胞内側の代謝プロセス又は反応を指し、それによって、活性薬剤（B）と抗体構築物（Ab）との間の共有結合的付着物、例えばリンカーが破壊され、したがって、遊離薬物又はコンジュゲートの他の代謝産物の細胞内側での抗体からの解離が引き起こされる。

【実施例】

【0364】

ここで、本発明について、一般的に記載していくが、単に本発明のある特定の態様及び実施形態の例示の目的のために含まれ、本発明を限定することを意図しない、以下の実施例を参照することによって、より容易に理解されるであろう。

30

【0365】

実施例1：ヒトTROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、TACSTD2）に特異的な抗体の産生

主に腫瘍で発現されるTROP2（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2、TACSTD2）により強く特異的に結合する抗TROP2ヒト化抗体2G10-5及び2G10-6を、米国特許出願第15/532598号に記載の方法によって産生した。加えて、抗体のアミノ酸配列を、以下の表1及び表2に示す。

【0366】

40

50

【表 1】

【表 1】

2G10-5重鎖		配列 番号:
FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFS	1
CDR1	SSYSIS	2
FR2	WLRQAPGQRLEWIA	3
CDR2	WIYAGTGGTSYNQKFTG	4
FR3	KATLTVDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	5
CDR3	HNPRYYAMDY	6
FR4	WGQGTTVTVSS	7
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSSYISWLRQAPGQRLEWIAWIYAG TGGTSYNQKFTGKATLTVDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARHNPRYYAMDY WGQGTTVTVSS	15
HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSSYISWLRQAPGQRLEWIAWIYAG TGGTSYNQKFTGKATLTVDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARHNPRYYAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	17
2G10-5軽鎖		配列 番号:
FR1	DTQMTQSPSSLSASVGDRVITIC	8
CDR1	ITSTDIDDDMN	9
FR2	WYQQKPGKAPKLLIS	10
CDR2	EGNTLRP	11
FR3	GVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	12
CDR3	LQSDNLPYT	13
FR4	FGGGTKVEIK	14
VL	DTQMTQSPSSLSASVGDRVITICITSTDIDDDMNWYQQKPGKAPKLLISEGNTLR PGVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQSDNLPYTFGGGKVEIK	16
LC	DTQMTQSPSSLSASVGDRVITICITSTDIDDDMNWYQQKPGKAPKLLISEGNTLR PGVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQSDNLPYTFGGGKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDESTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	18

【0367】

10

20

30

40

50

【表 2】

【表 2】

2G10-6重鎖		配列番号:
FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFS	1
CDR1	SSYIS	2
FR2	WLRQAPGQRLEWIA	3
CDR2	WIYAGTGGTSYNQKFTG	4
FR3	RVTLTVDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	19
CDR3	HNPRYYAMDY	6
FR4	WGQGTTVTVSS	7
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSSYISWLRQAPGQRLEWIAWIYAGTGGTSYNQKFTGRVTLTVDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARHNPRYYAMDYWGQGTTVTVSS	20
HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSSYISWLRQAPGQRLEWIAWIYAGTGGTSYNQKFTGRVTLTVDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARHNPRYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	21
2G10-6軽鎖		配列番号:
FR1	DTQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	8
CDR1	ITSTDIDDDMN	9
FR2	WYQQKPGKAPKLLIS	10
CDR2	EGNTLRP	11
FR3	GVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIAITYYC	12
CDR3	LQSDNLPYT	13
FR4	FGGGTKVEIK	14
VL	DTQMTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDDDMNWYQQKPGKAPKLLISEGNTLRPGVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIAITYYCLQSDNLPYTFGGGKVEIK	16
LC	DTQMTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDDDMNWYQQKPGKAPKLLISEGNTLRPGVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIAITYYCLQSDNLPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	18

【0368】

加えて、ADC合成のために、Caaxペプチド部分（GGGGGGGCVIM；（配列番号22）を抗体2G10-5の軽鎖（配列番号18）のC末端に縮合させることによって、抗体クローン2G10-5-Caaxを構築し、CHO細胞に基づく一過性発現を通じて抗体を産生した。産生された抗体2G10-5-Caaxを、ADC合成に使用した。抗体のアミノ酸配列を、表3に示す。

【0369】

10

20

30

40

50

【表 3】

【表 3】

2G10-5-CaaX重鎖		配列 番号:
FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFS	1
CDR1	SSYSIS	2
FR2	WLRQAPGQRLEWIA	3
CDR2	WIYAGTGGTSYNQKFTG	4
FR3	KATLTVDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	5
CDR3	HNPRYYAMDY	6
FR4	WGQGTTVTVSS	7
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSSYISWLRQAPGQRLEWIAWIYAG TGGTSYNQKFTGKATLTVDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARHNPRYYAMDY WGQGTTVTVSS	15
HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSSYISWLRQAPGQRLEWIAWIYAG TGGTSYNQKFTGKATLTVDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARHNPRYYAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYCKKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	17
2G10-5-CaaX軽鎖		配列 番号:
FR1	DTQMTQSPSSLSASVGDRVITIC	8
CDR1	ITSTDIDDDMN	9
FR2	WYQQKPGKAPKLLIS	10
CDR2	EGNTLRP	11
FR3	GVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDATYYC	12
CDR3	LQSDNLPYT	13
FR4	FGGGTKVEIK	14
VL	DTQMTQSPSSLSASVGDRVITICITSTDIDDDMNWYQQKPGKAPKLLISEGNTLR PGVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDATYYCLQSDNLPYTFGGGKVEIK	16
LC	DTQMTQSPSSLSASVGDRVITICITSTDIDDDMNWYQQKPGKAPKLLISEGNTLR PGVPSRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDATYYCLQSDNLPYTFGGGKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGG GGCVIM	23

【0370】

実施例 2：化合物 1、2、3、及び 4 の合成調製

< 2-1 > 化合物 1 の調製

【0371】

10

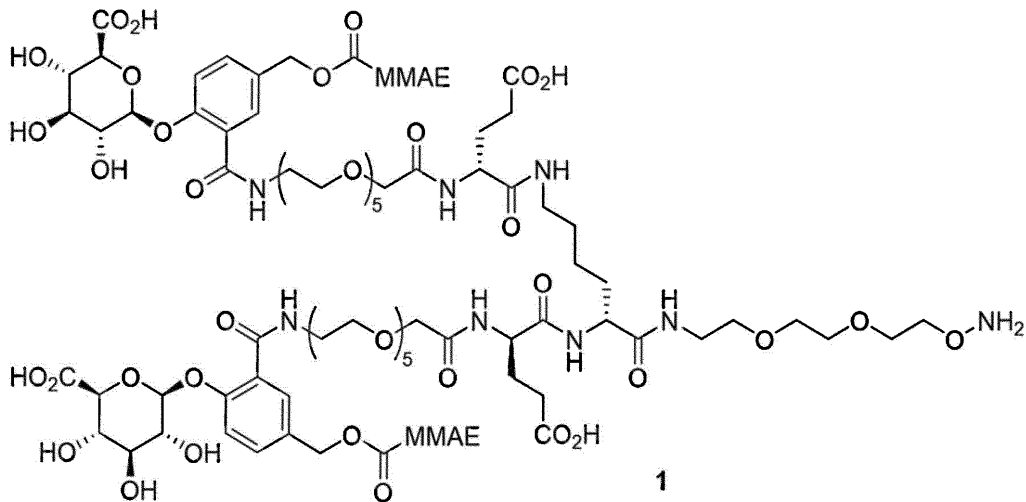
20

30

40

50

【化 5 2】



10

【0 3 7 2】

化合物 1 は、韓国特許出願第 10-2018-7018068 号に記載の方法を使用して調製した。

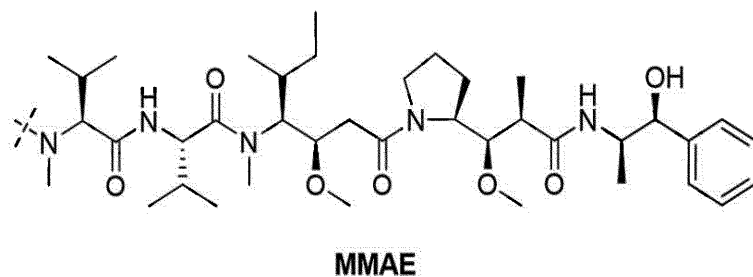
【0 3 7 3】

化合物 1 のモノメチルアウリスタチン E (monomethyl auristatin E、MMAE) の構造は、以下の通りである：

20

【0 3 7 4】

【化 5 3】



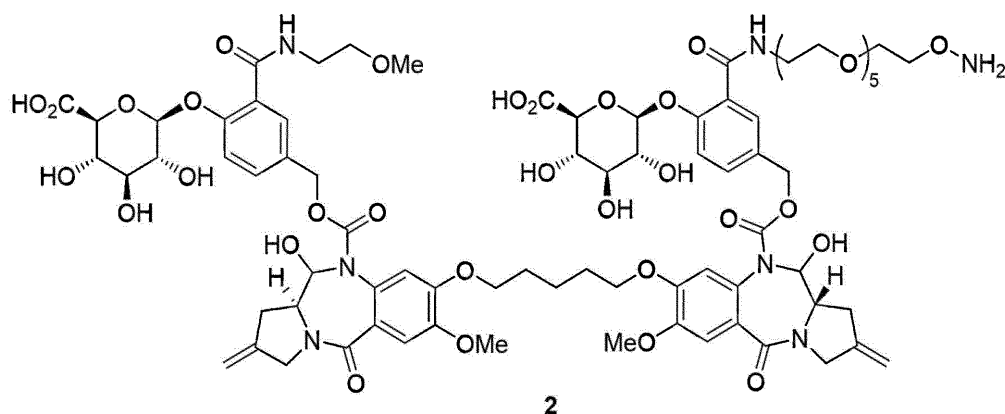
30

【0 3 7 5】

< 2 - 2 > 化合物 2 の調製

【0 3 7 6】

【化 5 4】



40

【0 3 7 7】

化合物 2 は、韓国特許出願第 10-2018-0036895 号に記載の方法を使用し

50

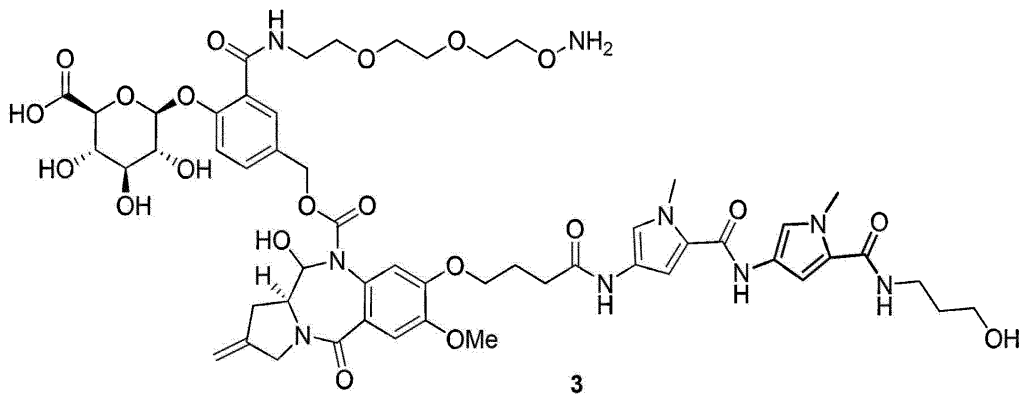
て調製した。

【0378】

<2-3>化合物3の調製

【0379】

【化55】



10

【0380】

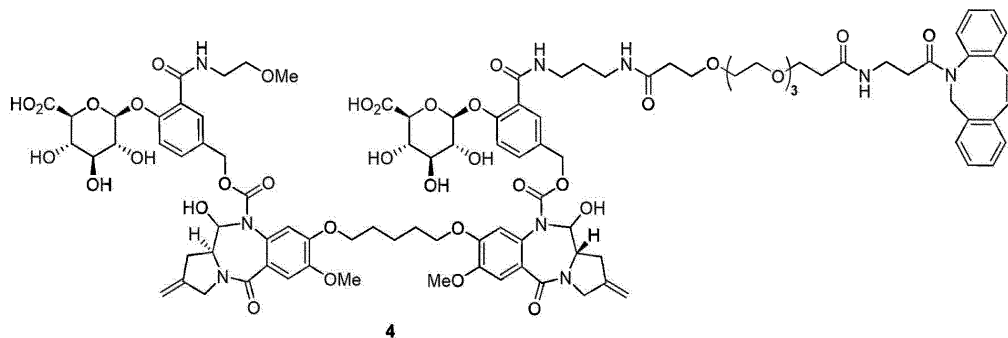
化合物3は、韓国特許出願第10-2020-0188314号に記載の方法を使用して調製した。

【0381】

<2-4>化合物4の調製

【0382】

【化56】



20

30

【0383】

化合物4は、韓国特許出願第10-2018-0036895号に記載の方法を使用して調製した。

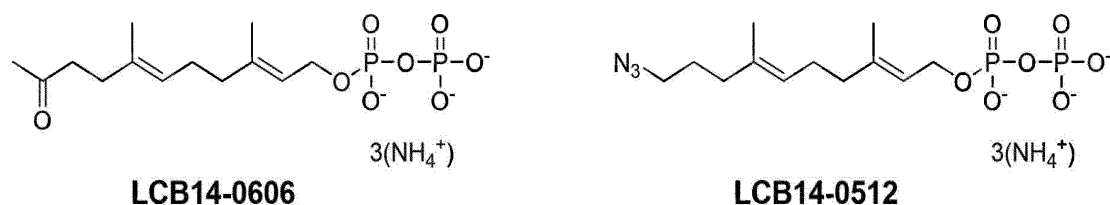
【0384】

実施例3：ADCの合成産生

ADCは、以下の2工程を通じて調製し、一般的に使用されるLCB14-0606及びLCB14-0512は、韓国特許出願第10-2013-7032628号に記載の方法を使用して調製した。LCB14-0606及びLCB14-0512の構造式は、以下の通りである：

【0385】

【化57】



40

50

【0386】

工程1：プレニル化抗体の産生

<LCB14-0606を使用したプレニル化抗体の産生>

実施例1の抗体2G10-5-CaaXのプレニル化反応混合物を調製し、反応を30℃で16時間行った。反応混合物は、24μMの抗体、600nMのFTase (Genscript)、及び144μMのLCB14-0606を含有する緩衝液(50mMのTris-HCl (pH7.4)、5mMのMgCl₂、10μMのZnCl₂、及び0.5mMのDTT)からなっていた。反応が完了した後、PBS緩衝液で平衡化させたG25 Sepharoseカラム(AKTA purifier、GE healthcare)を使用して、プレニル化抗体を脱塩した。

10

【0387】

<LCB14-0512を使用したプレニル化抗体の産生>

実施例1の抗体2G10-5-CaaXのプレニル化反応混合物を調製し、反応を30℃で2時間行った。反応混合物は、24μMの抗体、600nMのFTase (Genscript)、及び200μMのLCB14-0512を含有する緩衝液(50mMのTris-HCl (pH7.4)、5mMのMgCl₂、10μMのZnCl₂、及び0.1mMのDTT)からなっていた。反応が完了した後、PBS緩衝液で平衡化させたG25 Sepharoseカラム(AKTA purifier、GE healthcare)を使用して、プレニル化抗体を脱塩した。

20

【0388】

工程2：薬物コンジュゲーション方法

<オキシム結合形成によるコンジュゲーション>

プレニル化抗体とリンカー-薬物との間のオキシム結合形成反応のための混合物は、100μMのNa-酢酸緩衝液pH5.2、10%のDMSO、24μMのプレニル化抗体、及び240μMのリンカー-薬物(自社製、実施例2の化合物1、2、又は3)を混合することによって調製し、30℃で軽く攪拌した。6時間又は24時間反応させた後、FLPC(AKTA purifier、GE healthcare)プロセスを行って、使用された過剰な小化合物を除去し、タンパク質画分を収集し、濃縮した。

【0389】

<銅フリークリック反応によるコンジュゲーション>

プレニル化抗体とリンカー-薬物との間の銅フリークリックカップリング反応を使用するADCの産生のために、PBS緩衝液(pH7.4)、1%のDMSO、10μMのプレニル化抗体、及び100μMのリンカー-薬物(自社製、実施例2の化合物4)を混合して反応混合物を調製し、25℃で6時間反応させた後、使用した過剰な小分子化合物をFPLC(AKTA purifier、GE healthcare)又はG25 Sepharoseカラムプロセスによって除去し、タンパク質画分を収集濃縮した。

30

【0390】

上の2工程を通じて産生されたADCを、以下の表4及び図1～図4に示す。

【0391】

【表4】

40

【表4】

ADC	抗体	プレニル化基	毒素
ADC1	2G10-5	LCB12-0606	化合物1
ADC2			化合物2
ADC3			化合物3
ADC4		LCB14-0512	化合物4

【0392】

50

＜実験例 1＞インビトロ細胞毒性評価

＜実施例 2＞に従って産生されたADC、及びADCに含まれた薬物単独の、がん細胞株に対する細胞増殖阻害活性を測定した。

【0393】

具体的には、がん細胞株として市販されているヒト膀胱がん細胞株（BxPC-3、Capan-1、及びPATU-8988s）、乳がん細胞株（JIMT-1及びMDA-MB-468）、胃がん細胞株（NCI-N87、SNU-601、及びSNU-620）、結腸がん細胞株（HCT15、HT29、DLD-1、SW480、及びCOLO205）、卵巣がん細胞株（OVCAR-3）、前立腺がん細胞株（PC-3及びLNCaP）、及び非小細胞肺がん細胞株（NCI-H1781、HCC827、Calu-1、及びCalu-3）を使用した。実施例 3 に従って調製したADCに含まれた薬物単独としてMMAE、及びPBD二量体としてSG2057（CAS#：260417-62-7、MedKoo Biosciences）を使用した。各がん細胞株を96ウェルプレートに500細胞／ウェル～5,000細胞／ウェルで播種し、24時間培養し、次いで実施例 3 に従って産生されたADC1、ADC2、及びADC3、並びに薬物MMAE及びSG2057単独の各々を、0.256pM～100nM（5倍連続希釈）の濃度で処理した。144時間後、スルホローダミンB（sulforhodamine B、SRB）色素又はCell titer gloを使用して、生細胞数を定量化した。

【0394】

結果として、表5～7に示されるように、ピロロベンゾジアゼピン系抗体-薬物コンジュゲート（ADC2及びADC3）は、アウリスタチン系抗体-薬物コンジュゲート（ADC1）と比較して、大部分のがん細胞株において非常に強い細胞毒性を呈したことが確認された。

【0395】

【表 5】

【表 5】

試験試料	CC ₅₀ (nM)							
	BxPC-3	Capan-1	Patu8988S	JIMT-1	MDA-MB-468	NCI-N87	SNU-601	SNU-620
MMAE	0.606	0.520	0.334	0.154	0.640	0.725	0.268	0.651
SG2057	—	—	—	—	—	—	—	—
ADC1	4.639	18.060	1.412	0.231	6.104	0.582	7.267	19.180
ADC2	3.605	—	—	—	0.580	0.148	—	—
ADC3	53.680	—	—	—	11.540	0.357	—	—

【0396】

【表 6】

【表 6】

試験試料	CC ₅₀ (nM)							
	HCT15	HT29	DLD-1	SW480	COLO205	OVCAR-3	PC-3	LNCaP
MMAE	3.865	0.330	8.883	3.825	0.628	0.304	0.946	0.551
SG2057	0.161	0.020	0.050	—	—	—	—	—
ADC1	>100	4.043	>100	>100	11.950	10.030	42.900	44.450
ADC2	57.160	1.065	31.030	—	—	—	—	—
ADC3	42.000	5.435	42.470	—	—	—	—	—

【0397】

【表 7】

【表 7】

試験試料	CC ₅₀ (nM)			
	NCI-H1781	HCC827	Calu-1	Calu-3
MMAE	0.208	0.674	0.971	0.400
SG2057	—	—	—	—
ADC1	3.220	11.290	59.580	3.538
ADC2	—	—	—	—
ADC3	—	—	—	—

10

【0398】

＜実験例 2＞インビボでの腫瘍成長阻害効力の分析

腫瘍移植マウスモデルにおいて、実施例 3 に従って産生された ADC の腫瘍成長阻害効力を分析した。

【0399】

具体的には、膵臓がん細胞株（BxPC-3 及び Capan-1）、乳がん細胞株（MDA-MB-468）、胃がん細胞株（NCI-N87）、結腸がん細胞株（HT29）、及び非小細胞肺癌細胞株（HCC827 及び NCI-H2170）を培養した。細胞数が $1 \times 10^6 \sim 7 \times 10^6$ となるように、培養した細胞を $100 \mu\text{L}$ の PBS 中に懸濁させ、 $100 \mu\text{L}$ の Matrigel と混合し、次いで Balb/c-ヌードマウスにグラフトした。腫瘍のサイズが、 $100 \text{ mm}^3 \sim 200 \text{ mm}^3$ に到達したときに、実施例 3 に従って産生された ADC の各々を、以下の表 8～10 に示される投薬レジメンに従って静脈内投与した。マウスに移植した腫瘍のサイズを、最初の投与直前（Day 1）に測定し、次いで 56 日間周期的に測定した。対照の場合では、トロデルヴィ（サシツズマブゴビテカン-hzy）又は DS-1062BS（ダトポタマブデルクステカン）を投与した。

20

【0400】

【表 8】

【表 8】

一次 (QD*1)	MDA-MB-468	BxPC-3
ADC1	2、4mpk	2、4mpk
ADC2	0.2、0.3、0.4mpk	—
ADC3	1、4mpk	—

30

【0401】

【表 9】

【表 9】

二次	MDA-MB-468	BxPC-3	NCI-N87	HCC827
ADC1	0.5mpk(Q4D*4) 1mpk(Q4D*4) 2mpk(QD*1)	0.5mpk(2QW*4) 1mpk(2QW*2) 2mpk(QD*1)	2mpk(QD*1) 4mpk(QD*1)	4mpk(2QW*2) 4mpk(QD*1) 10mpk(QD*1)
トロデルヴィ	12.5mpk(Q4D*4)	25mpk(2QW*4)	17.5mpk(2QW*4)	12.5mpk(2QW*2)

40

【0402】

50

【表 10】

【表 10】

三次	BxPC-3	HCC827	Capan-1	NCI-H2170	HT-29
ADC1	2mpk(QD*1) 2mpk (2QW*2)	4mpk(2QW*2) 10mpk(QD*1)	10mpk(QD*1) 10mpk (QW*3)	4mpk(2QW*2) 10mpk(QD*1)	5mpk(QD*1) 5mpk(2QW*2)
トロデルヴィ	25mpk (2QW*4)	12.5mpk (2QW*4)	25mpk (2QW*4)	25mpk (2QW*4)	12.5mpk (2QW*4)
DS-1062BS	3mpk (QW*2)	10mpk(QD*1)	10mpk(QD*1) 10mpk(QW*3)	4mpk(2QW*2) 10mpk(QD*1)	5mpk(2QW*2)

10

【0403】

結果として、図5A及び図5Bに示されるように、オキシム反応を使用したアウリスタチン系抗体-薬物コンジュゲート(ADC1)を膵臓がん細胞株移植マウスモデルに投与した場合、2mg/kg及び4mg/kgの両方が、対照と比較して、用量依存的様式で腫瘍成長阻害効力を呈したことが、第1の実験を通じて確認された(図5A)。乳がん細胞株移植マウスモデルにおいて、オキシム反応を使用したアウリスタチン系抗体-薬物コンジュゲート(ADC1)投与群、及びピロロベンゾジアゼピン系抗体-薬物コンジュゲート投与群(ADC2及びADC3)の両方において、腫瘍成長抑制効力が確認された。

20

【0404】

また、図6A～図6Dに示されるように、ADC1は、4つのがん細胞株移植マウスモデル(MDA-MB-468、BxPC-3、NCI-N87、及びHCC827)の全てにおいて、市販の薬物であるトロデルヴィと比較して、優れた効力を有したことが、第2の実験を通じて確認された。

【0405】

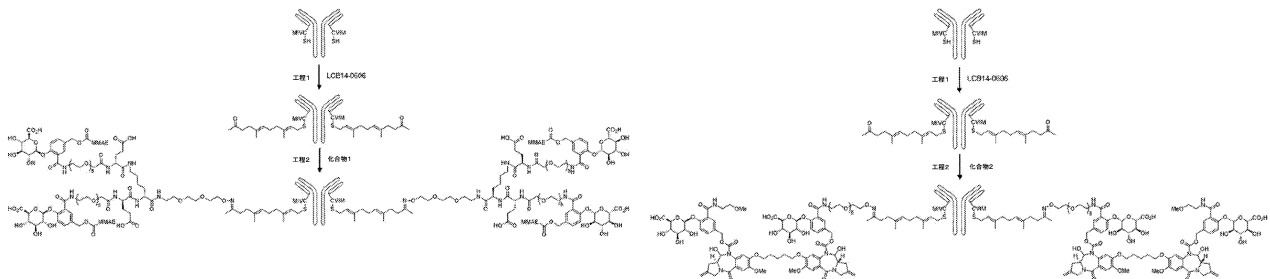
また、図7A～図7Eに示されるように、ADC1は、5つのがん細胞株移植マウスモデル(BxPC-3、HCC827、Capan-1、NCI-H2170、HT-29)の全てにおいて、市販の薬物であるトロデルヴィと比較して、優れた効力を有し、ADC1は、競合薬物であるDS-1062BSと同等の効力を有したことが、第3の実験を通じて確認された。

30

【図面】

【図1】

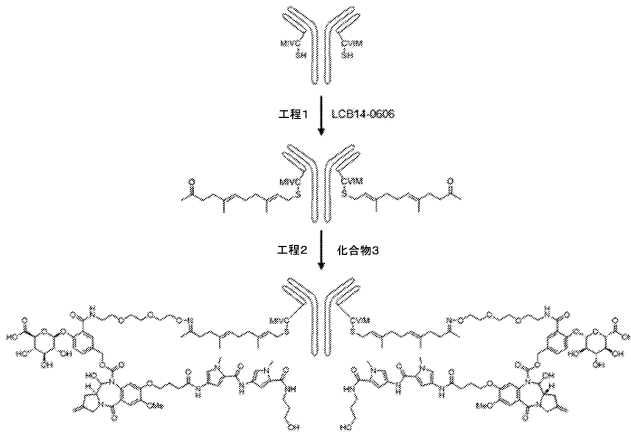
【図2】



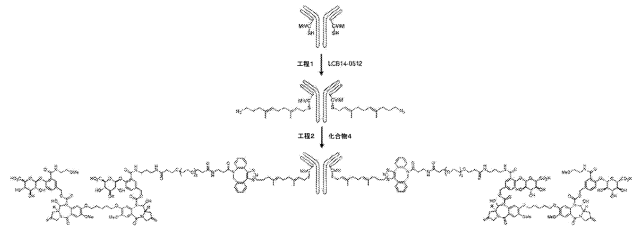
40

50

【図 3】

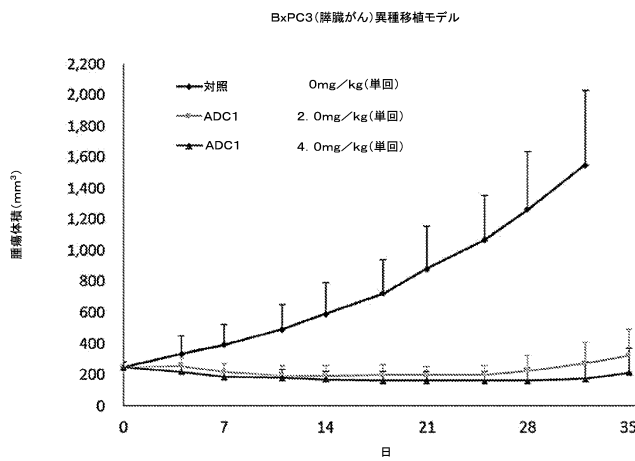


【図 4】

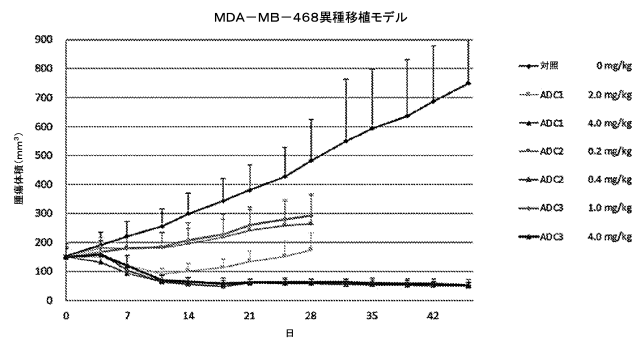


10

【図 5 A】



【図 5 B】



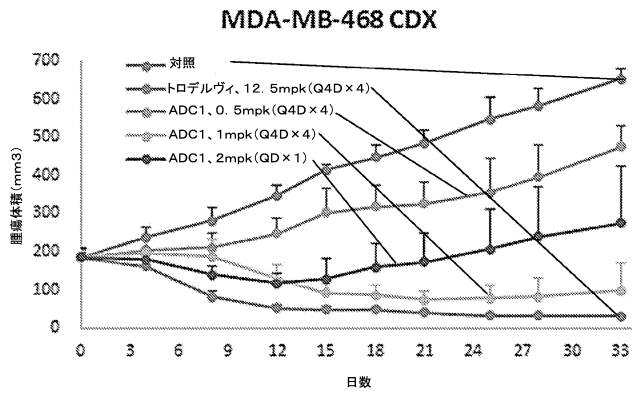
20

30

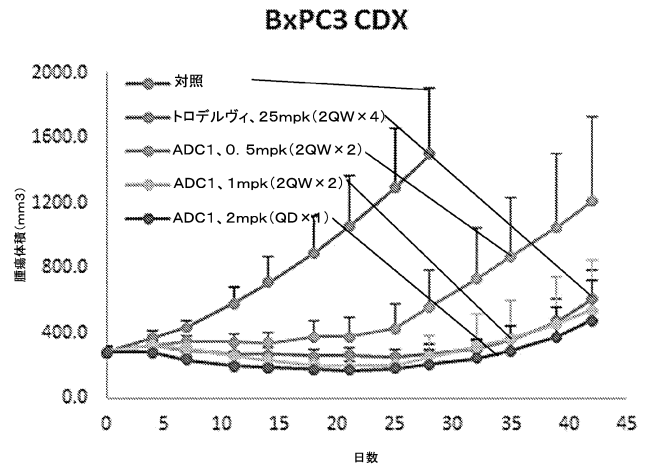
40

50

【図 6 A】

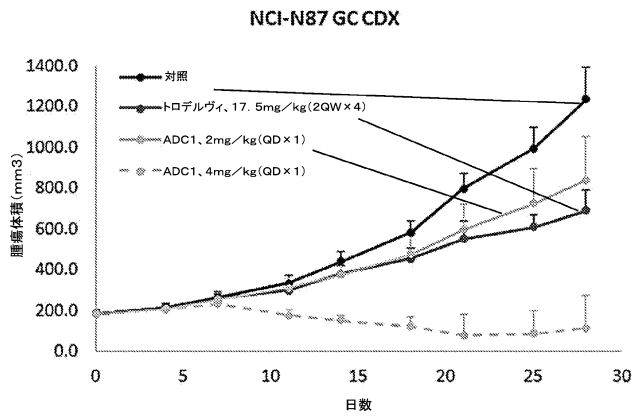


【図 6 B】

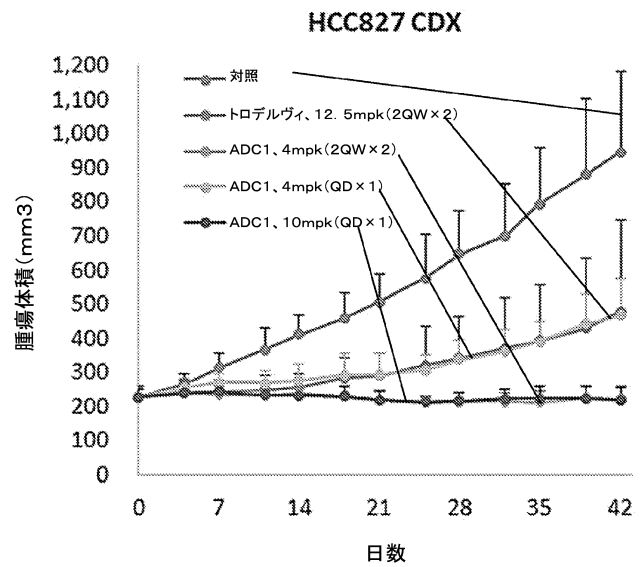


10

【図 6 C】



【図 6 D】



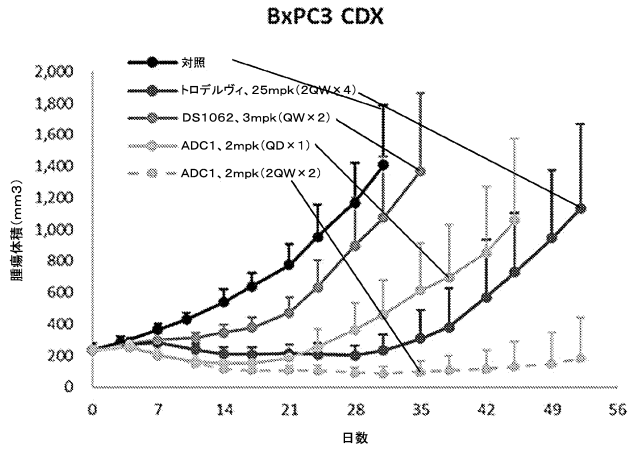
20

30

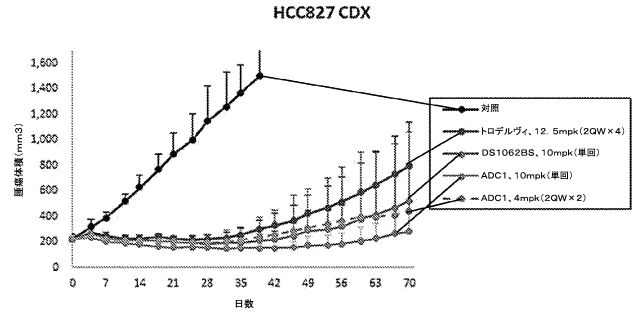
40

50

【図 7 A】

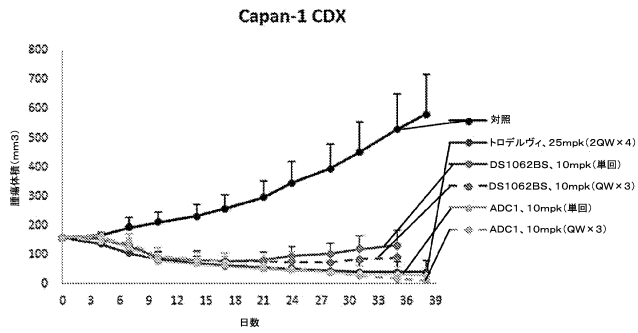


【図 7 B】

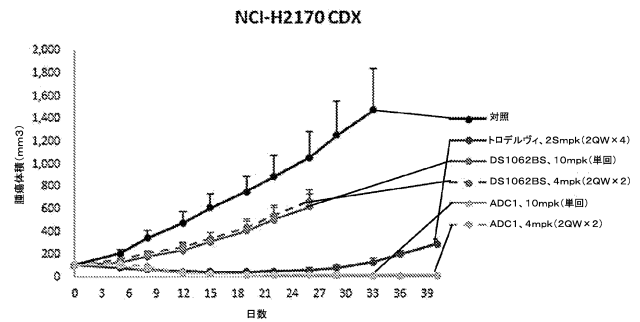


10

【図 7 C】

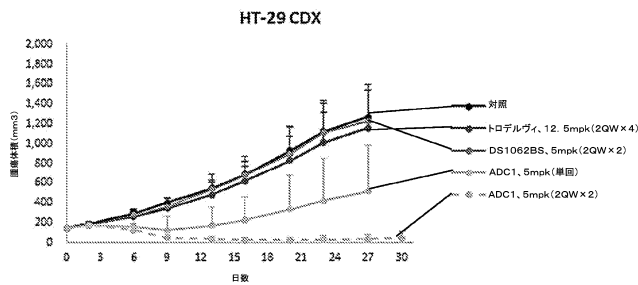


【図 7 D】



20

【図 7 E】



30

【配列表】

2025511705000001.xml

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2023/000193
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 47/68(2017.01); A61K 38/05(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07K 16/30(2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 47/68(2017.01); A61K 31/4745(2006.01); A61K 39/395(2006.01); C07K 16/30(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(Kipo internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: antibody, conjugate, tumor-associated calcium signal transducer 2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	SHEYI, R. et al., "Linkers: An assurance for controlled delivery of antibody-drug conjugate", Pharmaceutics, 11 February 2022, Vol. 14, 396, pp. 1-27 abstract; table 2; figures 1, 21	10 1-4,11-14
Y	US 10501555 B2 (ABRUZZO THERANOSTIC S.R.L.) 10 December 2019 (2019-12-10) abstract; claims 1, 11	1-4,11-14
A	US 2021-0238303 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED et al.) 05 August 2021 (2021-08-05) the whole document	1-4,10-14
A	WO 2022-211508 A1 (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC. et al.) 06 October 2022 the whole document	1-4,10-14
A	SYED, Y. Y., "Sacituzumab govitecan: first approval", Drugs, 2020, Vol. 80, pp. 1019-1025 the whole document	1-4,10-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2023		Date of mailing of the international search report 22 August 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer HEO, Joo Hyung Telephone No. +82-42-481-5373

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2023/000193

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2023/000193

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **131-133**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 131-133 pertain to a method for treating a human body, and thus relate to a subject matter not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv). 10
2. ☒ Claims Nos.: **28, 31-34, 39, 40, 44, 48, 56, 59, 62-65, 79, 80, 93, 99, 100, 116, 119, 122, 123, 128, 132**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 28, 31-34, 39, 40, 44, 48, 56, 59, 62-65, 79, 80, 93, 99, 100, 116, 119, 122, 123, 128, 132 refer to the multiple dependent claim which does not comply with PCT Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: **5-9, 15-27, 29, 30, 35-38, 41-43, 45-47, 49-55, 57, 58, 60, 61, 66-78, 81-92, 94-98, 101-115, 117, 118, 120, 121, 124-127, 129-131, 133**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2023/000193

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	10501555	B2	10 December 2019	AU	2015-357054	A1	29 June 2017
				CA	2968330	A1	09 June 2016
				CN	107406508	A	28 November 2017
				CN	107406508	B	05 April 2022
				EP	3227340	A1	11 October 2017
				EP	3227340	B1	17 June 2020
				JP	2018-500930	A	18 January 2018
				US	2018-0002437	A1	04 January 2018
				WO	2016-087651	A1	09 June 2016
US	2021-0238303	A1	05 August 2021	AU	2014-371934	A1	02 July 2015
				AU	2014-371934	B2	23 January 2020
				AU	2020-202305	A1	23 April 2020
				AU	2020-202305	B2	13 April 2023
				AU	2023-200883	A1	16 March 2023
				BR	112016013704	A2	03 October 2017
				BR	112016013704	A8	17 April 2018
				CA	2933666	A1	02 July 2015
				CA	2933666	C	03 August 2021
				CN	105849126	A	10 August 2016
				CN	105849126	B	18 February 2020
				CN	111228510	A	05 June 2020
				CY	1121246	T1	29 May 2020
				DK	3088419	T3	28 January 2019
				EP	3088419	A1	02 November 2016
				EP	3088419	A4	07 June 2017
				EP	3088419	B1	10 October 2018
				EP	3424955	A1	09 January 2019
				ES	2703903	T3	13 March 2019
				IL	246361	B	31 July 2019
				IL	267618	B	01 April 2022
				IL	291446	A	01 May 2022
				JP	2017-197523	A	02 November 2017
				JP	2019-069951	A	09 May 2019
				JP	2020-188801	A	26 November 2020
				JP	2022-084608	A	07 June 2022
				JP	2023-085465	A	20 June 2023
				JP	6130517	B2	17 May 2017
				JP	6449366	B2	09 January 2019
				JP	6832907	B2	24 February 2021
				JP	7030909	B2	07 March 2022
				JP	7259104	B2	17 April 2023
				KR	10-1941758	B1	24 January 2019
				KR	10-2016-0101915	A	26 August 2016
				KR	10-2019-0006087	A	16 January 2019
				KR	10-2020-0028047	A	13 March 2020
				KR	10-2021-0041105	A	14 April 2021
				KR	10-2021-0100207	A	13 August 2021
				KR	10-2022-0009500	A	24 January 2022
				KR	10-2022-0068269	A	25 May 2022
				KR	10-2022-0132020	A	29 September 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2023/000193

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 10-2023-0018530 A	07 February 2023
		KR 10-2023-0078820 A	02 June 2023
		KR 10-2088169 B1	12 March 2020
		KR 10-2237803 B1	09 April 2021
		KR 10-2288093 B1	09 August 2021
		KR 10-2351164 B1	13 January 2022
		KR 10-2399141 B1	18 May 2022
		KR 10-2444529 B1	19 September 2022
		KR 10-2491710 B1	26 January 2023
		KR 10-2535900 B1	26 May 2023
		LT 3088419 T	27 December 2018
		MX 2016008192 A	27 February 2017
		MX 2020009970 A	12 October 2020
		MX 2020009971 A	12 October 2020
		NZ 721213 A	23 December 2022
		NZ 760379 A	01 July 2022
		P2 0190056 T1	22 February 2019
		PH 12016501233 A1	15 August 2016
		PH 12020551943 A1	07 June 2021
		PL 3088419 T3	29 March 2019
		PT 3088419 T	11 January 2019
		RS 58173 B1	29 March 2019
		RU 2016-130095 A	30 January 2018
		RU 2016-130095 A3	03 September 2018
		RU 2019-134399 A	22 November 2019
		RU 2019-134399 A3	26 February 2020
		RU 2705367 C2	07 November 2019
		RU 2743077 C2	15 February 2021
		SG 10201902571 VA	29 April 2019
		SG 11201605215 YA	30 August 2016
		SI 3088419 T1	31 January 2019
		TR 201900176 T4	21 February 2019
		TW I633893 B	01 September 2018
		TW I712423 B	11 December 2020
		TW I779386 B	01 October 2022
		TW 201609151 A	16 March 2016
		TW 201840340 A	16 November 2018
		TW 202108181 A	01 March 2021
		TW 202310879 A	16 March 2023
		US 10227417 B2	12 March 2019
		US 11008398 B2	18 May 2021
		US 2016-0297890 A1	13 October 2016
		US 2018-0094073 A1	05 April 2018
		US 2019-0144559 A1	16 May 2019
		US 9850312 B2	26 December 2017
		WO 2015-098099 A1	02 July 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

4 H 0 4 5

A 6 1 K 47/65 (2017.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 9/16 (2006.01)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)
A 6 1 K 9/107(2006.01)
A 6 1 K 9/02 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 39/395(2006.01)
A 6 1 K 31/5517(2006.01)
A 6 1 K 31/517(2006.01)
A 6 1 K 31/513(2006.01)
A 6 1 K 31/69 (2006.01)
A 6 1 K 31/565(2006.01)
A 6 1 K 31/4025(2006.01)
A 6 1 K 31/4196(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)
A 6 1 K 31/502(2006.01)
A 6 1 K 31/519(2006.01)
A 6 1 K 31/282(2006.01)
C 0 7 K 16/46 (2006.01)
C 0 7 K 7/06 (2006.01)
C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 K 47/68
A 6 1 K 47/65
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 9/02
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 31/5517
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/69
A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/502
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/282
C 0 7 K 16/46
C 0 7 K 7/06
C 1 2 N 15/113

L

Z

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ソン, ホ ヨウン

大韓民国 3 4 0 0 2 デジョン, ユソング, グジエグアハク 1 0 - 口, 1 0

(72)発明者 キム, ヘ ジュン

大韓民国 3 4 0 0 2 デジョン, ユソング, グジエグアハク 1 0 - 口, 1 0

(72)発明者 チュン, チュルーウン

大韓民国 3 4 0 0 2 デジョン, ユソング, グジエグアハク 1 0 - 口, 1 0

(72)発明者 アルベルティ, サヴェリオ

イタリア国 6 6 0 3 4 ランチャーノ (キエーティ), ヴィアガリバルディ 1 5

F ターム (参考)

4C076 AA01 AA12 AA17 AA22 AA30 AA31 AA36 AA95 BB01 BB11
 BB29 CC11 CC26 CC27 CC41 EE59 FF01 FF11
 4C084 AA19 NA05 ZA361 ZA362 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZC751
 4C085 AA14 AA22 AA23 AA24 AA25 AA26 AA27 BB41 BB43 BB44
 CC23 EE01 EE03 GG01 GG08
 4C086 AA01 AA02 BC13 BC41 BC43 BC46 BC50 BC60 CB09 DA09
 DA43 GA07 GA08 GA12 GA14 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 MA17
 MA22 MA23 MA31 MA34 MA35 MA52 MA66 NA05 NA13 ZA36 ZB21
 ZB26 ZC75
 4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA01 MA02 MA04 MA05 MA37 MA42
 MA43 MA51 MA54 MA55 MA72 MA86 NA05 NA13 ZA36 ZB21 ZB26
 ZC75
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA16 CA40 DA75 DA76 EA20

F ターム (参考)

EA20 FA74 GA21 GA26